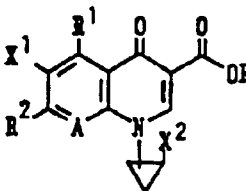
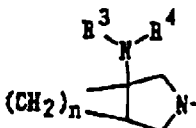
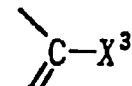


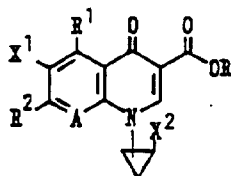


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, 471/04, A61K 31/435, 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO96/23782 (43) 国際公開日 1996年8月8日(08.08.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00208 (22) 国際出願日 1996年2月1日(01.02.96) (30) 優先権データ 特願平7/15614 1995年2月2日(02.02.95) JP 特願平7/19478 1995年2月7日(07.02.95) JP 特願平7/19481 1995年2月7日(07.02.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 竹村 真(TAKEMURA, Makoto)[JP/JP] 木村陽一(KIMURA, Youichi)[JP/JP] 川上勝浩(KAWAKAMI, Katsuhiko)[JP/JP] 木村健一(KIMURA, Kenichi)[JP/JP] 大木 仁(OHKI, Hitoshi)[JP/JP] 松橋範一(MATSUHASHI, Norikazu)[JP/JP]		川戸晴子(KAWATO, Hanuko)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : HETEROCYCLIC COMPOUNDS (54) 発明の名称 複素環式化合物 <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(III)</p> </div> </div> (57) Abstract <p>N₁-(Halogenocyclopropyl)-substituted pyridonecarboxylic acid derivatives represented by general formula (I), heterocyclic compounds useful as antibacterial agents, wherein X¹ represents halo or hydrogen; X² represents halo; R¹ represents hydrogen, hydroxy, thiol, halomethyl, amino, alkyl or alkoxy; R² represents a group of general formula (II) (wherein R³ and R⁴ represent each hydrogen or alkyl; and n represents an integer of 1 or 2); A represents nitrogen or a group of general formula (III), (wherein X³ represents halo, cyano, amino, alkyl, halomethyl, alkoxy or halomethoxy); and R represents hydrogen, phenyl, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, ethoxycarbonyl, choline, dimethylaminoethyl, 5-indanyl, phthalidinyl, 5-alkyl-2-oxo-1, 3-dioxol-4-ylmethyl, 3-acetoxy-2-oxobutyl, alkyl, alkoxyethyl or phenylalkyl.</p>		

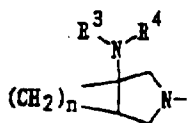
(57) 要約

本発明は、一般式 (I) で表される N₁ - (ハロゲノシクロプロピル) 置換ピリドンカルボン酸誘導体に関し、抗菌剤として有用な複素環式化合物を提供する。



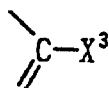
(I)

[式中、X¹ はハロゲン原子またはH、X² はハロゲン原子、R¹ はH、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、アミノ基、アルキル基またはアルコキシル基、R² は式 (II)



(II)

(式中、R³ およびR⁴ は、Hまたはアルキル基、nは1または2の整数。)、AはNまたは式 (III)



(III)

[X³ はH、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、アルキル基、ハロゲノメチル基、アルコキシル基、またはハロゲノメトキシ基を表す。]、Rは水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、アルキル基、アルコキシメチル基またはフェニルアルキル基を表す。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB パラバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CZ チェッコ共和国

DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GE グルジア
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン

LI リヒテンシュタイン
LK セントラシ
LR セリベリア
LS レソト
LT リトアニア
LV ルクセンブルグ
LU ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ共和国
MG マダガスカル
MK マケドニア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW モラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジージーランド

PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロヴァキア
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US アメリカ合衆国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム

明 細 書
複素環式化合物

技術分野

- 5 本発明は医薬、動物薬、水産用薬または抗菌性の保存剤として有用な抗菌性化合物に関し、さらにこの化合物を含有する抗菌薬または抗菌性製剤に関する。

背景技術

- 10 1-アミノ-3-アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン-3-イル基を有するキノロン誘導体は特開昭 64-56673号公報および特開平 3-86875号公報に記載があるが、このアミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物から導かれた置換基を有し、かつ1位にハロゲノシクロプロピル基を有する本発明に係わるキノロン誘導体は知られていない。

- 15 キノロン系合成抗菌剤は、近年、抗菌活性のみならず、経口吸収性、臓器への移行性あるいは尿中排泄率などの体内動態が優れたものが見い出されており、多くの感染症に有効な化学療法剤として多くの化合物が臨床の場に供されている。しかしながら、最近、臨床の間ではこれらの薬剤に対する低感受性菌が増加しつつある。また、例えばβ-ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) の如く、キノロン系合成抗菌剤以外の薬剤に耐性の菌のなかにもキノロン系合成抗菌剤に低感受性の菌が増加している。したがって、臨床の場で有効性がさらに高い薬剤が望まれている。
- 20

発明の開示

- 25 キノロン系合成抗菌剤の抗菌活性、有効性、安全性には7位および1位の置換基の構造が大きく関与すると本願発明者は考えている。本願発明者はキノロン耐性菌を含む広範な細菌に対して高い抗菌活性を有する化合物を得るべく鋭意研究した結果、アミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物から導かれる置換基を7位に有するキノロン誘導体がグラム陰性菌およびグラム陽性菌、とりわけMRSAを含むキノロン耐性菌に対し強力な抗菌活性を示すことを見出し、そして1位にハ

ロゲノシクロプロピル基、特にフルオロシクロプロピル基を置換したキノロン誘導体であれば抗菌活性と共に有効性、安全性に優れたキノロン誘導体が見いだした。

- 5 本発明に係わるキノロン誘導体は、他の部位の置換基に立体異性がなくとも、1位のハロゲノシクロプロパン環部分だけで一対の対掌体が存在する。これはシクロプロパン環上でのピリドンカルボン酸部分とハロゲン原子との立体的な関係に由来している。このようにして生ずる異性体がラセミ体の関係の場合は、対掌体の混合物でありこのままで医薬として応用することは不可能ではない。

- 10 一方、ハロゲノシクロプロパン環部分の立体異性に加え他の部位、特に7位の置換基にも立体異性が存在する場合はジアステレオマーが存在することとなり、4種以上の立体異性体が存在することになる。ジアステレオマーの混合物は物性の異なった化合物の混合物であって、混合物のこのままでは医薬としての応用は困難である。

- 15 本発明者は、ジアステレオマーが存在する1-(1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル)置換キノロン誘導体であっても、単一の立体異性体からなるキノロン化合物が得られるべく鋭意努力した。

- 20 その結果、本発明者はシス-2-フルオロシクロプロピルアミンの対掌体の各々を純粋な化合物として得ることに成功した。そしてこのシス-フルオロシクロプロピルアミンを原料として、フルオロシクロプロパン環の立体配置のみに由来した対掌体のキノロン誘導体の各々を単一の異性体からなる化合物として得ることに成功した。さらに、不斉炭素を有し、ヘテロ原子が窒素原子からなるアミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物においても異性体の各々を純粋な化合物として得ることに成功した。

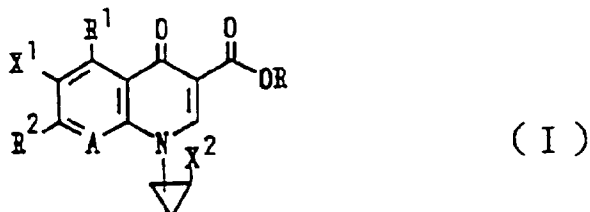
- 25 中間体として有用なこのキノロン誘導体およびヘテロ原子が窒素原子からなるアミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物を得たことによって、単一のジアステレオマーからなる立体化学的に単一のキノロン誘導体を合成することが可能となった。

そして、本発明に係わる、アミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物から導かれる基を7位に、そしてハロゲノシクロプロピル基を1位に有することを特徴とす

る新規なキノロン誘導体が、キノロン耐性菌を含む広範な細菌に対する優れた活性と高い安全性を有する化合物であることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、一般式 (I)

5



10 [式中、X¹ はハロゲン原子または水素原子を表し、

X² はハロゲン原子を表し、

R¹ は水素原子、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は置換基として、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 2 から 5 のアシル基を有していてもよい (ただし、置換基がアルキル基の場合はジアルキル置換となってもよく、この場合にアルキル基は同一でも異なってもよい。)、

15

R² は式 (I I)

20



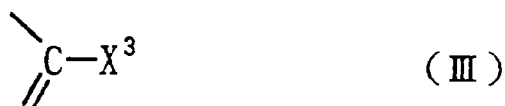
25

(式中、R³ および R⁴ は各々独立に、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表し、

n は 1 または 2 の整数を表す。)

で表される、アミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物から導かれる構造の基を表し、

A は窒素原子または式 (I I I)



5

[X³ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、またはハロゲノメトキシ基を表すが、このうちのアミノ基は置換基として、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 2 から 5 のアシル基を有していてもよい（ただし、置換基がアルキル基の場合はジアルキル置換となってもよく、この場合にアルキル基は同一でも異なってもよい。）]

10

の部分構造を表し、

R は水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基または、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。]

15

で表される N₁ - (ハロゲノシクロプロピル) 置換ピリドンカルボン酸誘導体およびその塩に関する。

20

さらに本発明は、一般式 (I) 中、ハロゲノシクロプロピル基が 1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩に関する。

また本発明は、一般式 (I) 中、R² が立体化学的に単一な置換基である上記の化合物およびその塩に関する。

25

そして本発明は、一般式 (I) 中、ハロゲノシクロプロピル基が立体化学的に単一な置換基である上記の化合物およびその塩に関する。

さらに本発明は、ハロゲノシクロプロピル基が (1R, 2S) - 2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩に関する。

また本発明は、X² がフッ素原子である上記の化合物およびその塩に関する。

そして本発明は、上記の一般式 (I) の化合物またはその塩を有効成分として含有する抗菌薬に関するものである。

本発明の式 (I) で表される化合物が有する置換基について以下に述べる。

X^1 、 X^2 および X^3 が各々ハロゲン原子の場合、 X^1 および X^2 はフッ素原子が特に好ましく、 X^3 はフッ素原子または塩素原子が好ましい。

R^1 は水素原子、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は置換基として、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 2 から 5 のアシル基を有していてもよい (ただし、置換基がアルキル基の場合はジアルキル置換となってもよく、この場合にアルキル基は同一でも異なっているてもよい)。

置換基 R^1 としてのアルキル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

ハロゲノメチル基のハロゲン原子としては特にフッ素原子が好ましく、その数は 1 から 3 でよい。ハロゲノメチル基として好ましいものは、フルオロメチル基またはジフルオロメチル基である。

R^1 がアミノ基、水酸基またはチオール基の場合に、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。

これらの保護基の例としては例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメ

チルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。

これらの保護基のうちエーテル類およびシリル基類は、水酸基およびチオール基の保護基として使用するのが好ましく、これら以外の保護基はアミノ基、水酸基またはチオール基のいずれの保護基としても使用することができる。

X^3 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、炭素数1から6のアルキル基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルコキシル基、またはハロゲノメトキシ基を表すが、このうちのアミノ基は置換基として、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基または炭素数2から5のアシル基を有していてもよい（ただし、置換基がアルキル基の場合はジアルキル置換となってもよく、この場合にアルキル基は同一でも異なってもよい。）。

置換基 X^3 としてのアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

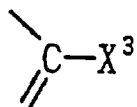
ハロゲノメチル基のハロゲン原子としては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。ハロゲノメチル基として好ましくは、フルオロメチル基またはジフルオロメチル基である。

アルコキシル基としては炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシ基である。

ハロゲノメトキシ基のハロゲン原子としては特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。

Aが

25



(Ⅲ)

で示される部分構造である場合、 R^1 と X^3 の組み合わせとして好ましいのは、 R^1 がアミノ基、水素原子、水酸基または炭素数1から6のアルキル基で、 X^3

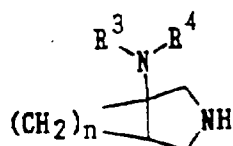
が炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲノメトキシ基または水素原子の場合である。

さらに好ましい組み合わせとしては、 R^1 がアミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^3 がメチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、ジフルオロメトキシ基または水素原子の場合である。

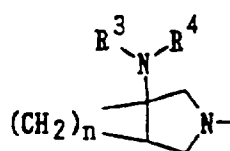
特に、好ましい組み合わせとしては、 R^1 がアミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^3 がメチル基またはメトキシ基の場合である。

これらの R^1 および X^3 に対して、 X^1 および X^2 はフッ素原子が好ましい。

R^2 は次式



- 15 で表されるアミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物（ここでは五員環の窒素原子が水素置換のものを示したが、これは他の置換基、例えば窒素原子の保護基等、によって置換されていてもよい。）から導かれる、式（I I）



(II)

- 25 で表される基を意味する。この基は、ブリッジヘッドの炭素原子に置換基としてアミノ基を有している。したがって、この部分についてみれば小員環の脂環式環状アミン構造を有しているとも考えられ、この構造が本発明化合物の優れた特性の発現に大きく関与していると本発明者らは考えた。

縮合二環性ヘテロ環式化合物とは、縮合二環性炭化水素化合物の環状構造を形成している炭素原子が窒素原子等の複素原子に置き換わって生ずる構造の化合物である。

ここで、 R^3 および R^4 は各々独立に、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基である。アルキル基としては炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状いずれでもよいが、好ましくはメチル基である。

また、 R^3 と R^4 とが一体化して炭素数 2 から 6 のメチレン鎖を形成し、 R^3 と R^4 とが結合している窒素原子を含んで環状構造を形成してもよい。

R^3 および R^4 の好ましい組み合わせは、 R^3 および R^4 が水素原子の場合、 R^3 または R^4 のいずれかが水素原子で、他方が炭素数 1 から 6 のアルキル基の場合である。

さらに好ましい組み合わせは、 R^3 および R^4 が水素原子の場合、 R^3 または R^4 のいずれかが水素原子で、他方がメチル基またはエチル基の場合である。

n は整数の 1 または 2 を表す。

本願発明者らは、置換基 R^2 として次のものも好ましいことも見いだした。

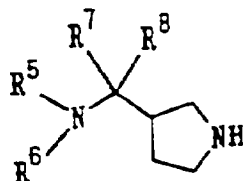
3-アミノメチルピロリジンを置換基として有するキノロン誘導体がグラム陽性菌に対しても強力な抗菌活性を示すことは既に知られている。例えば、7- (3-アミノメチルピロリジニル) キノロンカルボン酸誘導体はジャーナル オブ
メディシナル ケミストリー、第 29 巻、445 頁 (1986 年) に記載されて
おり、7- [3- (1-アミノ-1-メチルエチル) ピロリジニル] キノロン
カルボン酸誘導体はジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、第 37 巻、
733 頁 (1994 年) に記載されている。

一方、3-アミノアルキルピロリジニル基を 7 位に有するキノロン誘導体には
グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示すものの、多くの
化合物は選択毒性が低いために、細菌だけではなく、真核生物の細胞に対しても
作用し、医薬または動物薬として使用することは困難であった。

本発明者らは 3-アミノアルキルピロリジニル基を 7 位に有するキノロン誘導
体について鋭意研究を行った。その結果、キノロン母核の 5 位および 8 位がいず
れも水素原子以外の置換基となったキノロン誘導体であれば高い抗菌活性と共に、
安全性に優れる選択毒性の高いキノロン誘導体となることを見出したのである。

すなわち、次式

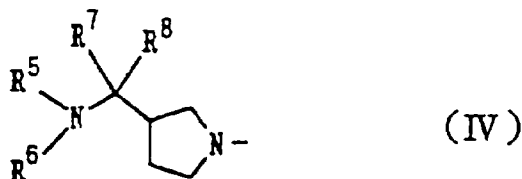
5



10

で表される 3-アミノアルキルピロリジン化合物（ここではピロリジンの窒素原子が水素置換のものを示したが、これは他の置換基、例えば窒素原子の保護基等、によって置換されていてもよい。）から導かれる、式（IV）

15



で表される、ピロジニル基の 3 位にアミノアルキル基を有するピロリジニル基である。

20

ここで、R⁵ および R⁶ は各々独立して水素原子または炭素数 1 から 3 のアルキル基である。アルキル基としては直鎖状または分枝鎖状いずれでもよいが、好ましくはメチル基またはエチル基である。

また、R⁵ および R⁶ とが一体化して炭素数 2 から 6 のメチレン鎖を形成し、R⁵ と R⁶ とが結合している窒素原子を含んで環状構造を形成してもよい。

25

R⁷ は水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表し、R⁸ は水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表す。

R⁵ および R⁶ の好ましい組み合わせは、R⁵ および R⁶ が水素原子の場合、R⁵ または R⁶ のいずれかが水素原子で、他方が炭素数 1 から 3 のアルキル基の場合である。

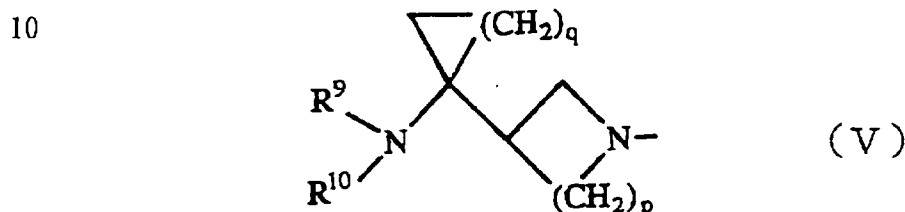
さらに好ましい組み合わせは、R⁵ および R⁶ が水素原子の場合、R⁵ または

R^6 のいずれかが水素原子で、他方がメチル基またはエチル基の場合である。

3 位にアミノアルキル基を有するピロリジン誘導体の製造は例えば特開昭 63-166876 号公報記載の方法または特開平 3-72476 号公報記載の方法によって実施することができる。

- 5 さらに本発明者らは、アミノシクロアルキル基が置換した飽和含窒素複素環置換基を有するキノロン誘導体が特に MRSA を含むグラム陽性菌に対しても強力な抗菌活性を示すことを見出した。

すなわち、 R^2 が式 (V)



- 15 で表される構造の飽和含窒素複素環置換基の場合である。

ここで R^9 は水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基である。アルキル基としては炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状いずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

- 20 R^{10} は水素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、水酸基を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基またはハロゲン原子を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基である。

アルキル基としては炭素数 1 から 6 で、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

- 25 水酸基を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基としては 2-ヒドロキシエチル基または 3-ヒドロキシプロピル基が好ましい。

ハロゲン原子を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基のハロゲン原子としては特にフッ素原子が好ましく、フッ素原子の数は 1 から 3 が好ましい。ハロゲン原子の置換した炭素数 1 から 6 のアルキル基としては、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基または 2, 2, 2-トリフルオロエチル基が特に好まし

い。

また、 R^9 および R^{10} とが一体化して炭素数 2 から 6 のメチレン鎖を形成し、 R^9 と R^{10} とが結合している窒素原子を含んで環状構造を形成してもよい。

- 5 R^9 および R^{10} の好ましい組み合わせは、 R^9 および R^{10} のいずれもが水素原子の場合、 R^9 または R^{10} のいずれかが水素原子で、他方が炭素数 1 から 6 のアルキル基の場合、または R^9 が水素原子で R^{10} が水酸基を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基の場合のいずれかである。

- さらに好ましい組み合わせは、 R^9 および R^{10} がいずれも水素原子の場合、 R^9 または R^{10} のいずれかが水素原子で、他方がメチル基またはエチル基の場合、
10 合、または R^9 が水素原子で R^{10} が 2-ヒドロキシエチル基の場合である。 p は 1 から 3 の整数を表わし、特に 2 が好ましい。

q は 1 から 3 の整数を表わし、1 または 2 が好ましい。

- キノロン化合物の母核の 7 位における R^2 との結合は、 R^2 の環状構造を形成している窒素原子上で結合するのが特に好ましいが、 R^2 の炭素原子上で結合した化合物であってもよい。
15

- R^2 に立体異性が存在する場合、キノロン母核化合物との反応に際して、置換基 R^2 の導入源となる式 R^2-H で表される化合物を立体異性体の混合物のまま
20 で反応させると、1 位の 1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基との関係から、生成するキノロン誘導体はジアステレオマーの混合物となる。それ故に立体異性体の存在する R^2 の場合には、キノロン母核化合物に反応させる R^2-H 化合物は、異性体のうちの一種を単独で反応させるのが好ましい。

キノロンの 7 位に R^2 を導入する際、 R^2-H 化合物がアミノ基を有する場合、このアミノ基は、通常使用されている保護基に変換した化合物として反応させてもよい。

- 25 このような保護基としては例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基

- 、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等のアルキルスルホニル基類あるいはハロゲノアルキルスルホニル基類、
- 5 そしてベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基類を挙げることができる。

次にN₁位のハロゲノシクロプロピル基について述べる。

置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。

- 10 この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に対しハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。

この1位のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけで、他の部位の置換基とりわけ7位のR²の立体異性の如何に拘らず、いわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、いずれの異性体にも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

- 15 本発明化合物である式(I)の化合物がジアステレオマーの存在する構造のものである場合、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、『単一のジアステレオマーからなる』とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけではなく、化学的に純粋な程度の場合をも含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれていてもよいと解釈
- 20 されるのである。

- また『立体化学的に単一な』とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる複数種が存在する場合にそれらのうちの一種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの『単一』について
- 25 では上記と同様に考えればよい。

本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシ基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエン

スルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

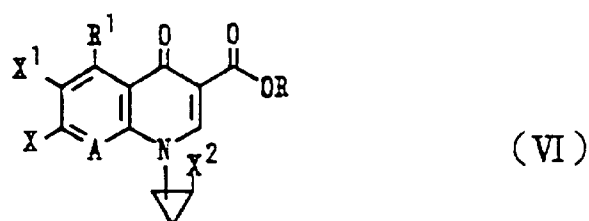
またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリスー（ヒドロキシルメチル）アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。

またこれらのピリドンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

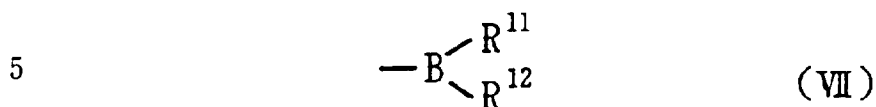
また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチルエステルそして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

式（I）で表される本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば例えば式（VI）



[式中、Xは例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、炭素数が1から3のアル

キルスルホニル基、またはベンゼンスルホニル基やトルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等の脱離基としての機能を有する置換基であり、Rは一般式(I)で定義したRと同義であるか、式(VII)



(式中、R¹¹およびR¹²はフッ素原子あるいは低級アルキルカルボニルオキシ基を示す)

10 の基であり、そしてX¹、X²、R¹およびAは一般式(I)に関して定義した通りである]

で表される化合物(キノロン母核化合物)を、式R²—H(式中R²の定義において、アミノ基の置換基が保護基R_xとなってもよい以外は、R²は式(I)に関して定義した通りである。)である化合物あるいはその酸付加塩と反応させることによって製造することができる。

15 窒素原子の保護基R_xは、この分野で通常使用されている保護であればよく、これらの保護基の例としては例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メ
20 トキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等のアルキルスルホニル基類あるいはハロゲノアルキルスルホニル基類、そ
25 してベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基類を挙げることができる。

Rが炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基からなるアラルキル基でカルボン酸エステルとなっているときは、相当するカルボン酸への変換はカルボン酸エス

テルの加水分解に用いられる一般的な酸または塩基性条件下で行い、さらに他の置換基が保護されていて脱保護が必要な場合はその保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して一般式 (I) で示される目的化合物を得ることができる。

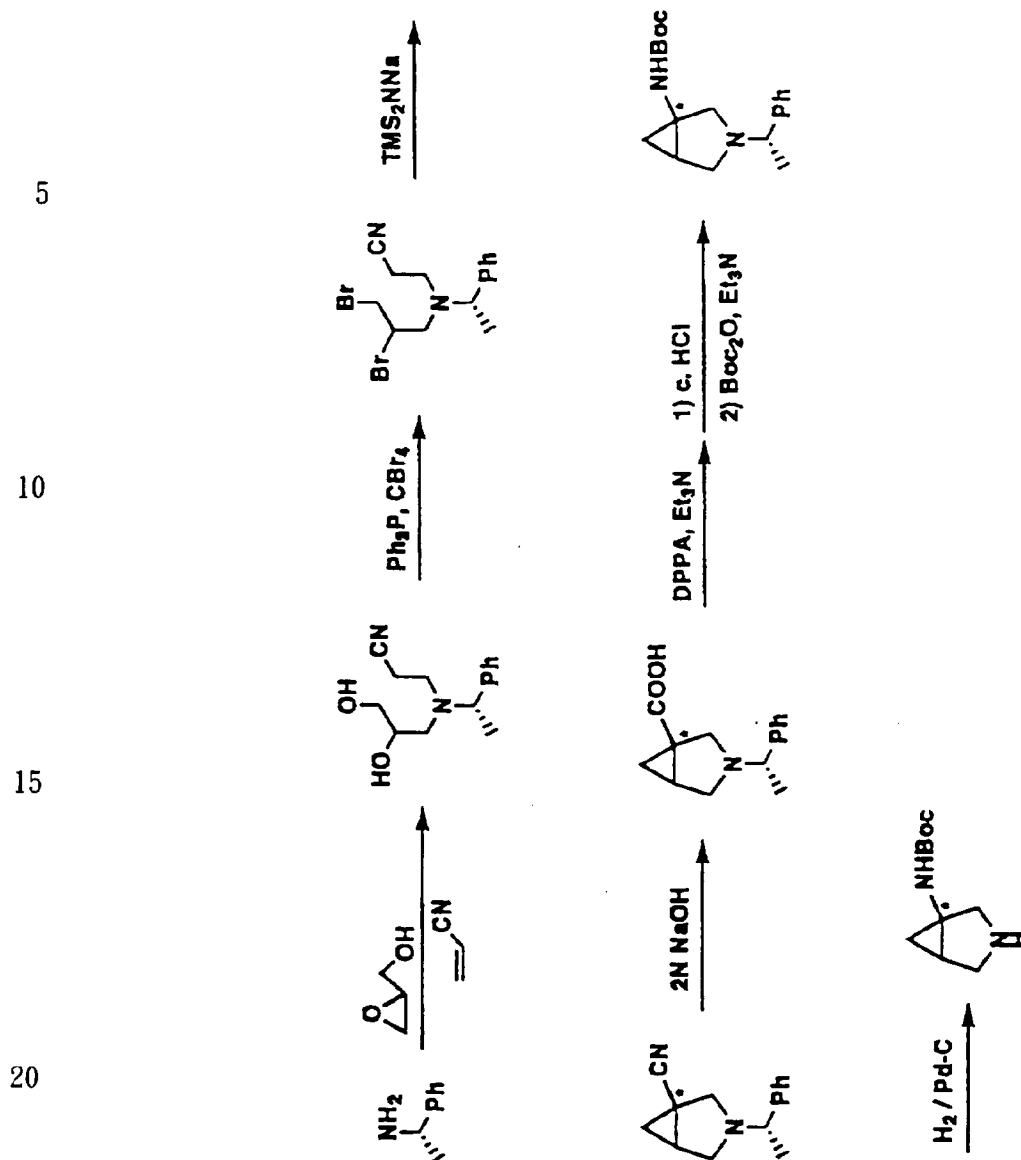
- 式 (IV) の化合物において R が式 (VII) で表される基である場合には、
5 化合物 R^2-H との置換反応を行った後に酸性または塩基性化合物で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

- 式 (VI) の化合物と R^2-H の化合物との置換反応は溶媒を用いてまたは用いずに行うことができる。溶媒を使用するとき、溶媒は反応条件下で不活性であればよい。適した溶媒としてたとえばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセト
10 ニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノールまたはこれらの混合物をあげることができる。

- 反応温度は通常室温から 200℃ の温度範囲で実施でき、好ましくは 25℃ から 150℃ の範囲である。反応時間は 30 分から 48 時間でよく、通常は 30 分
15 から 2 時間程度で完結する。

反応は無機または有機塩基のような酸受容体、たとえばアルカリ金属、アルカリ土類金属炭酸塩もしくは炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミンもしくはピリジン等の有機塩基性化合物の存在下で行うのが有利である。

- アミノ置換縮合二環性ヘテロ環式化合物の合成例を以下に示す。立体的に単一の異性体からなる 1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-[(1S)-フェ
20 ニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンは、例えば以下の方法で得ることができる。

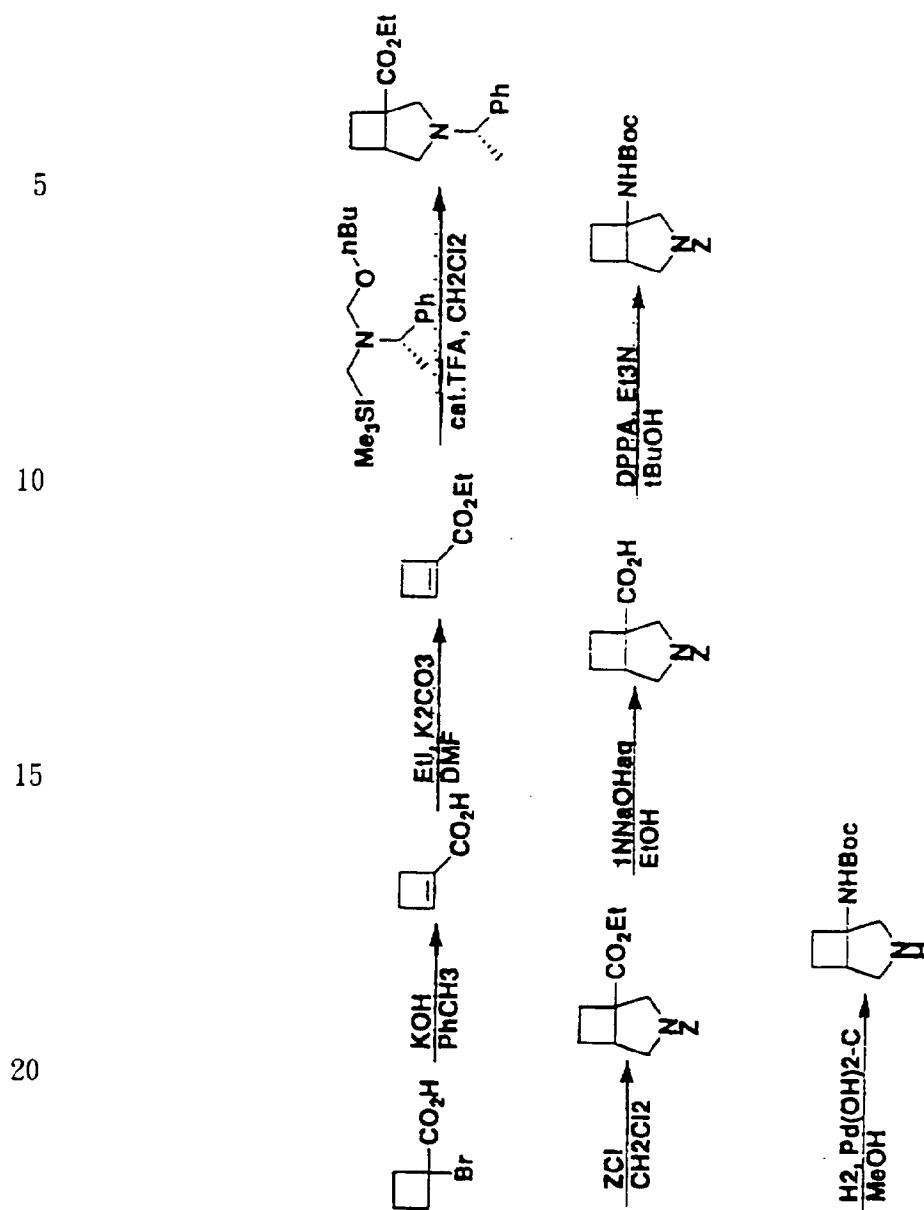


すなわち、(S) - (-) - フェニルエチルアミンをエタノールを溶媒として
 25 用いてグリシドールと反応した後、アクリロニトリルと反応させてN - (2 - シ
 アノエチル) - N - [(1 S) - フェニルエチル] - 3 - アミノ - 1, 2 - プロ
 パンジオールとする。この化合物をトリフェニルフォスフィンおよび四臭化炭素
 と反応させてN - (2 - シアノエチル) - N - [(1 S) - フェニルエチル] -
 3 - アミノ - 1, 2 - ジブロモプロパンとする。この化合物を強塩基存在下に反

- 5 応させて 1-シアノ-3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンとする。この化合物は 3 位にフェニルエチル基、そして 1 位に不斉炭素を有するためにジアステレオマーの混合物として得られる。それぞれの異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは高速液体クロマトグラフィーで分離できる。このようにして得られる異性体それぞれを通常用いられる方法により塩基と反応させて 3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸とする。この化合物を三級ブタノールの存在下でクルチウス反応を行なうと、一気に保護された 3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸に変換することができる。この反応ではジフェニルホスホリルアジドを使用すると簡便に実施できるが、中間体のアジド体の合成はこれに限定されず通常の合成法が適用できる。この化合物を通常用いられる方法により接触水素添加によりフェニルエチル基を除去すれば単一の異性体からなる 1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンとなる。
- 10 15 立体的に単一の異性体からなる 1-第三級ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタンは例えば、以下の方法で得ることができる。

20

25



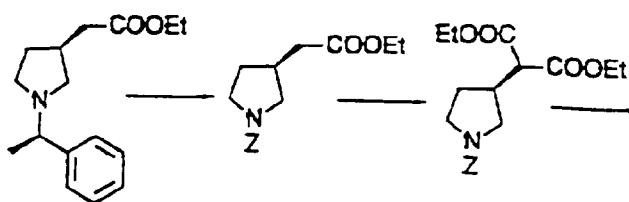
- 25 すなわち、1-ブロモシクロブテンカルボン酸エチルエステルを塩基と反応させて1-シクロブテンカルボン酸とする。この化合物を塩基を用いてヨウ化エチルと反応させて1-シクロブテンカルボン酸エチルエステルとする。この化合物を酸を触媒として用いn-ブトキシメチルトリメチルシリルメチル [(S)-フェニルエチル] アミンと反応させ、3-[(S)-フェニルエチル]-3-アザ

ビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1-カルボン酸エチルエステルとする。この反応に使用することができる酸としてはトリフルオロ酢酸を例示することができる。この化合物は3位にフェニルエチル基、そして1位に不斉炭素を有するためにジアステレオマーの混合物として得られる。それぞれの異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは高速液体クロマトグラフィーで分離できる。このようにして得られる異性体はそれぞれ、ベンジルクロロホルメートと反応させて3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1-カルボン酸エチルエステルとする。この化合物を通常用いられる方法によりエステルを加水分解し3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1-カルボン酸とする。この化合物を三級ブタノールの存在下でクルチウス反応を行なうと、一気に保護された1-第三級ブトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタンに変換することができる。この反応ではジフェニルホスホリルアジドを使用すると簡便に実施できるが、中間体のアジド体の合成はこれに限定されず通常の合成法が適用できる。この化合物を通常用いられる方法により接触水素添加しベンジルオキシカルボニル基を除去すれば単一の光学異性体からなる1-第三級ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタンとなる。

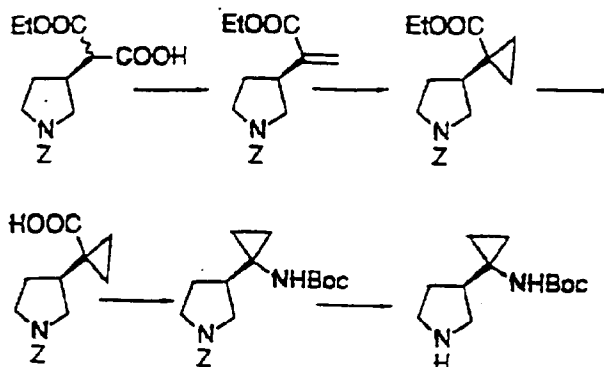
アミノシクロアルキル基が置換した飽和含窒素複素環置換基の導入に要する、アミノシクロアルキル基が置換した飽和含窒素複素環化合物の合成例を以下に示す（反応式中または文中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Phはフェニル基を、Zはベンジルオキシカルボニル基を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表、TFAはトリフルオロ酢酸を、Tsはp-トルエンシルホニル基を表わす。反応図中の矢印は複数の反応工程を意味する場合もある。）。

1. (3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)ピロリジンの製法

5



10



15

米国特許第 6 2 1 1 0 1 号に記載の (3R)-エチル 1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-アセタートをクロル炭酸ベンジルと反応させて (3R)-エチル 1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-アセタートとする。

20

次いでこの化合物を強塩基と反応させた後、クロル炭酸エチルと反応させてジエチル 1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニルマロナートに導く。次いでこのものを塩基と反応させてエチル 水素 1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニルマロナートとする。

25

次いでこの化合物をエッセンモーサー塩 (Eschenmoser's salt) と反応させてエチル 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニル)アクリレートに導く。この化合物を酢酸パラジウムを触媒としてジアゾメタンと反応させ、エチル 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニル)シクロプロパンカルボキシラートとする。

次いでこの化合物を塩基による通常の方法によりエスエルを加水分解して 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニル)シクロプロパン

カルボン酸に導く。

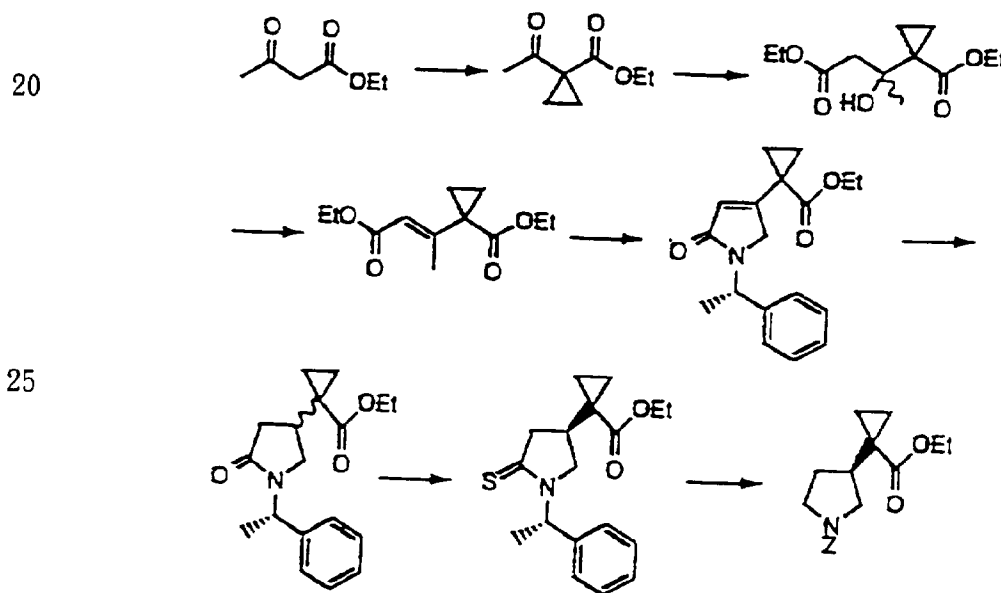
さらにこの化合物を第三級ブタノールの存在下でクルチウス反応を行なうと、
 一気に保護された (3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - tert
 10 t - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジンに変換することがで
 きる。この反応はジフェニルホスホリルアジドを使用するのが簡便であるが、ア
 ジド中間体はこの方法に限定されず、通常の合成法が適用できる。

得られた (3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - tert - ブ
 トキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジンを通常の接触水素添加等
 10 によってZを除去すると (3R) - 3 - (1 - tert - ブトキシカルボニルアミ
 ノシクロプロピル) ピロリジンとなる。

また、(3R) - エチル [1 - (R) - フェニルエチル] ピロリジン - 3 -
 アセテートの代わりに (3S) - エチル [1 - (S) - フェニルエチル] ピロ
 リジン - 3 - アセテートを用いれば (3S) - 3 - (1 - アミノシクロプロピル)
 15 ピロリジン誘導体を製造することができる。

また、(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - (1 - エトキシカルボニル
 シクロプロピル) ピロリジンは次の方法でも製造することができる。

2. (3R) - 3 - (1 - アミノシクロプロピル) ピロリジンの別製法



エチル アセトアセタートを1, 2-ジブロモエタンと反応させエチル 1-アセチルシクロプロパンカルボキシラートとする。次に、エチル 1-アセチルシクロプロパンカルボキシラートを亜鉛末およびエチルブロモアセタートと反応させ、エチル 1-エトキシカルボニル-β-ヒドロキシ-β-メチル-シクロ
5 プロパンプロパノアートとする。

次いでこの化合物をピリジンを経過して用いチオニルクロリドと反応させて1-エトキシカルボニル-β-クロロ-β-メチルシクロプロパンプロパノアートとした後、塩基と反応させて(E)-エチル 3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-2-ブテノアートとする。使用できる有機塩基はピリジン、
10 2, 6-ルチジン等の芳香族の複素環化合物の他、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンや1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン等の有機塩基である。

得られた(E)-エチル 3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-2-ブテノアートをN-ブロモスクシンイミドと反応させ、(E)-エチル 4-
15 -ブロモ-3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-2-ブテノアートとした後、(S)-フェニルエチルアミンと反応させて4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-3-ピロリン-2-オンとする。この化合物を通常の接触水素添加によって4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピ
20 ロリドンとする。この化合物は1位に(S)-フェニルエチル基が存在するためジアステレオマーの混合物である。この混合物の分離は分別再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて実施できる。

このようにして分離した(4R)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリドンをローソン(La
25 wesson)試薬と反応させ(4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオンとする。この反応は五硫化リンを用いても実施できる。

得られた(4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオンをラネーニッケルと反応

させた後にクロルギ酸ベンジルと反応すれば (3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - (1 - エトキシカルボニルシクロプロピル) ピロリジンとなる。

以下は先に述べた反応と同様にして、(3R) - 3 - (1 - アミノシクロプロピル) ピロリジンを製造することができる。

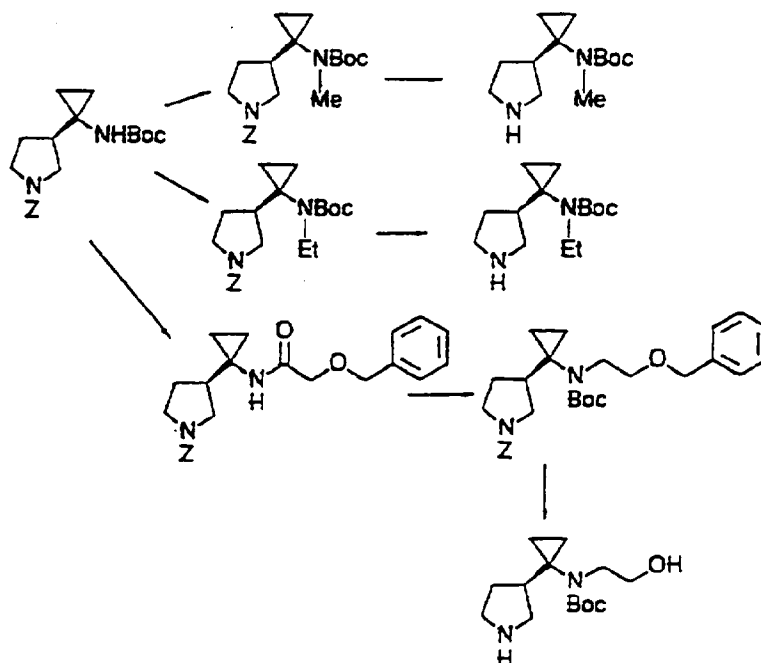
5 (3R) - 3 - (1 - アルキルアミノシクロプロプロピル) ピロリジンまたは (3R) - 1 - [1 - (N - tert - ブトキシカルボニル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロプロピル] ピロリジンは次の方法で合成することができる。

3. (3R) - 3 - (1 - 置換アミノシクロプロピル) ピロリジンの製法

10

15

20



25 (3R) - 3 - (1 - メチルアミノシクロプロピル) ピロリジンを得るには、まず (3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジンを N, N - ジメチルホルムアミド中でヨウ化メチルおよび酸化銀と反応させ、(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - [1 - (N - tert - ブトキシカルボニル - N - メチル) アミノシクロプロピル] ピロリジンとする。

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを反応すれば (3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - [1 - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - N - エチル) アミノシクロプロピル] ピロリジンが得られる。

5 得られた化合物を通常の方法で接触水素添加すれば Z が除去された (3R) - 3 - (1 - アルキルアミノシクロプロピル) ピロリジンが得られる。

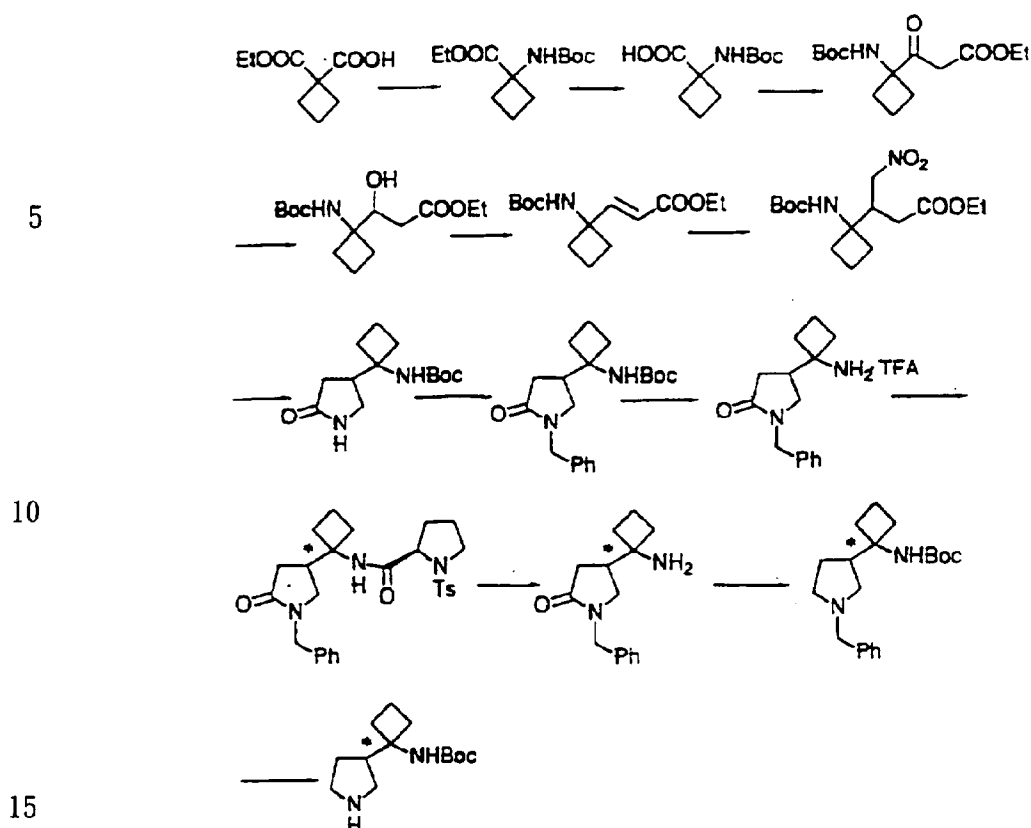
(3R) - 1 - [1 - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロプロピル] ピロリジンを得るには、まず、(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジンの B o c をトリフルオロ酢酸あるいは塩酸等の酸性条件下で反応させて除去し、トリエチルアミン等の酸除去剤の存在下にベンジルオキシアセチルクロライドと反応させて (3R) - 3 - [1 - (ベンジルオキシアセチル) アミノシクロプロピル] - 1 - ベンジルオキシカルボニルピロリジンとする。

この化合物をボラン - テトラヒドロフラン錯体で還元した後に B o c 化すれば
15 (3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - [1 - (N - 2 - ベンジルオキシエチル - N - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノシクロプロピル] ピロリジンとなる。

この化合物を通常の方法で接触水素添加してベンジル基および Z を除去すれば
20 (3R) - 1 - [1 - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロプロピル] ピロリジンを得ることができる。

単一の立体異性体からなる 3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロブチル) ピロリジンの製造法としては、例えば、以下の方法を挙げることができる。

4. 3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロブチル) ピロリジンの製法
25



エチル 水素 1, 1-シクロブタンジカルボキシラートをtert-ブタノールを溶媒としてトリエチルアミン等の酸除去剤とともにジフェニルリン酸アジドと反応し、エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブタンカルボキシラートとする。

この化合物のエステルをアルカリ性条件で加水分解して1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブタンカルボン酸とする。この化合物を1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、クロル炭酸エステル等と反応させ、活性エステルあるいは混合酸無水物とした後、エチル 水素マロナートのマグネシウム塩と反応させてエチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-β-オキシシクロブタンプロパノアートとする。

この化合物を水素化ホウ素ナトリウムで還元してエチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-β-ヒドロキシシクロブタンプロパノアートとする。

この化合物をトリエチルアミン、ピリジン等の塩基を酸除去剤としてメタンス

ルホニルクロリドあるいはp-トルエンスルホニルクロリドと反応させてスルホ
 ナートとした後にピリジン、2, 6-ルチジン等の芳香族の複素環化合物あるい
 は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン、1, 5-ジアザ
 5 ビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン等の有機塩基と反応させてエチル 1-
 tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブタンプロペノアートとする。

この化合物は塩化チオニルあるいは臭化チオニルを用いてアルコールからハラ
 イドに変換した後、上記の塩基と反応させて合成することもできる。

この化合物を塩基存在下にニトロメタンと反応させてエチル 3-(1-tert-
 10 tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-4-ニトロブタノアートとす
 る。この反応に使用できる塩基としては1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジ
 ン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機塩基を例
 示することができる。

この反応は溶媒を用いて、あるいはニトロメタン自体を溶媒として行うことが
 できる。この反応に使用する溶媒は反応条件下で不活性であればよく、ベンゼン、
 15 トルエン等の芳香族化合物、クロロホルム、ジクロロメタン等の塩素系化合物あ
 るいはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系化合物を例示す
 ることができる。

得られたエチル 3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチ
 ル)-4-ニトロブタノアートを通常用いられる方法により接触水素添加すれば
 20 ニトロ基がアミノ基に還元された後に一挙に閉環した4-(1-tert-ブト
 キシカルボニルアミノシクロブチル)-2-ピロリドンが得られる。

閉環していない4-アミノ-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ
 シクロブチル)ブタノアートが存在する場合にはベンゼン、トルエン等の溶媒を
 用いて、あるいは溶媒を使用せずに加熱することにより4-(1-tert-ブ
 25 トキシカルボニルアミノシクロブチル)-2-ピロリドンに変換することができ
 る。

この閉環反応にはナトリウム エチラート、カリウム ブチラート等の塩基を
 使用することができる。

次いで、4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-2

ーピロリドンを経塩基を用いてベンジルブロミドまたはベンジルクロリドと反応させて1-ベンジル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-2-ピロリドンとする。

5 この化合物を酸性条件で処理してBocを除去し、4-(1-アミノシクロブチル)-1-ベンジル-2-ピロリドンとする。この反応はBocを除去するために通常使用される方法で行うことができる。

4-(1-アミノシクロブチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン・トリフル
10 オロ酢酸塩はトリフルオロ酢酸塩のように酸付加物として、あるいは反応後に通常の方法により中和して得ることができるフリー体としてつぎの反応に用いることができる。

4-(1-アミノシクロブチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン・トリフル
15 オロ酢酸塩はトリフルオロ酢酸塩をピリジン等の酸除去剤の存在下にD-(R)-N-p-トルエンスルホニルプロリン酸クロライドと反応させ1-ベンジル-4-[1-[N'-p-トルエンスルホニル-2-(R)-ピロリジンカルボニル]アミノシクロブチル]-2-ピロリドンとした後に2種の立体異性体を分離する。

異性体の分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは高速液体クロマトグラフィーによって実施することができる。

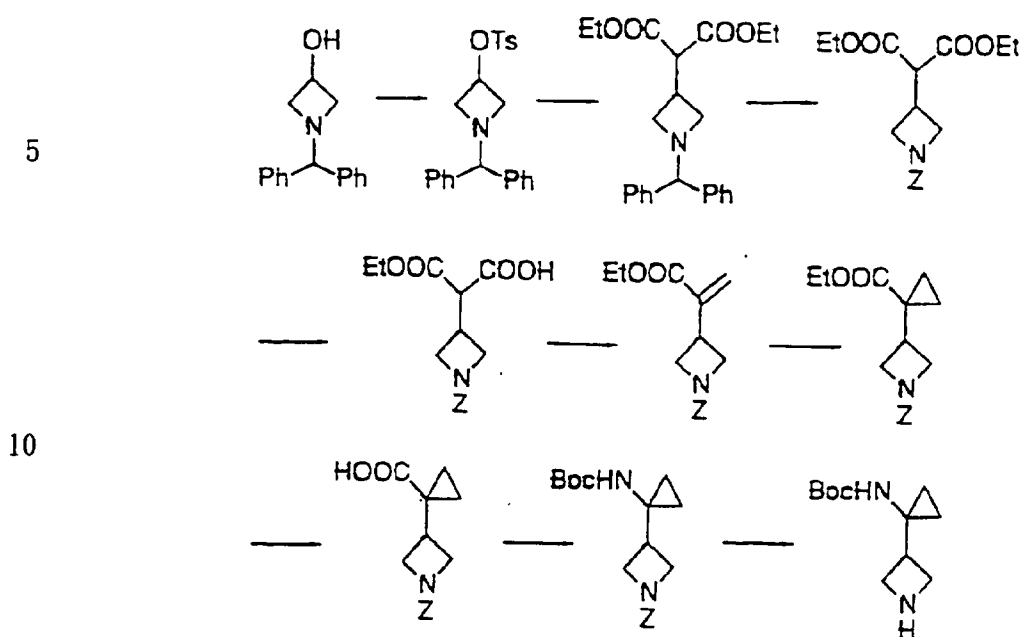
20 このようにして分離した異性体の各々を酸で加水分解し、光学活性1-ベンジル-4-(1-アミノシクロブチル)-2-ピロリドンとする。各々の光学異性体を水素化リチウムアルミニウムと反応させて1-ベンジル-3-(1-アミノシクロブチル)ピロリジンとし、ジ-tert-ブチルジカルボナートと反応させて1-ベンジル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)ピロリジンとする。

25 この化合物を通常の方法により接触水素添加すれば、光学活性3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)ピロリジンとなる。

3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)アゼチジンの製造法として例えば、次の方法を挙げることができる。

5. 3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)アゼチ

ジンの製法



1-ベンズヒドリル-3-ヒドロシアゼチジンを酸除去剤を用いてp-トルエンスルホニルクロリドと反応させて1-ベンズヒドリル-3-(p-トルエンスルホニルオキシ)アゼチジンとする。この化合物を塩基存在下にジエチルマロナートと反応させてジエチル(1-ベンズヒドリル-3-アゼチジニル)マロナートとする。

この化合物をクロロギ酸ベンジルと反応させてジエチル(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)マロナートとした後、エステルを部分加水分解してエチル水素(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)マロナートとする。

この化合物をエッシェンモーサー塩と反応するとエチル2-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)アクリレートとなる。この化合物を塩基を用いてトリメチルスルホキソニウムヨードと反応させ、エチル1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)シクロプロパンカルボキシレートとする。

この化合物を加水分解して1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチ

ジニル) シクロプロパンカルボン酸とし、*t*-ブタノールを溶媒として塩基存在
下にジフェニルリン酸アジドと反応し、1-ベンジルオキシカルボニル-3-(
1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) アゼチジンとする。
この化合物を通常の方法により接触水素添加すれば3-(1-*tert*-ブトキ
5 シカルボニルアミノシクロプロピル) アゼチジンとなる。

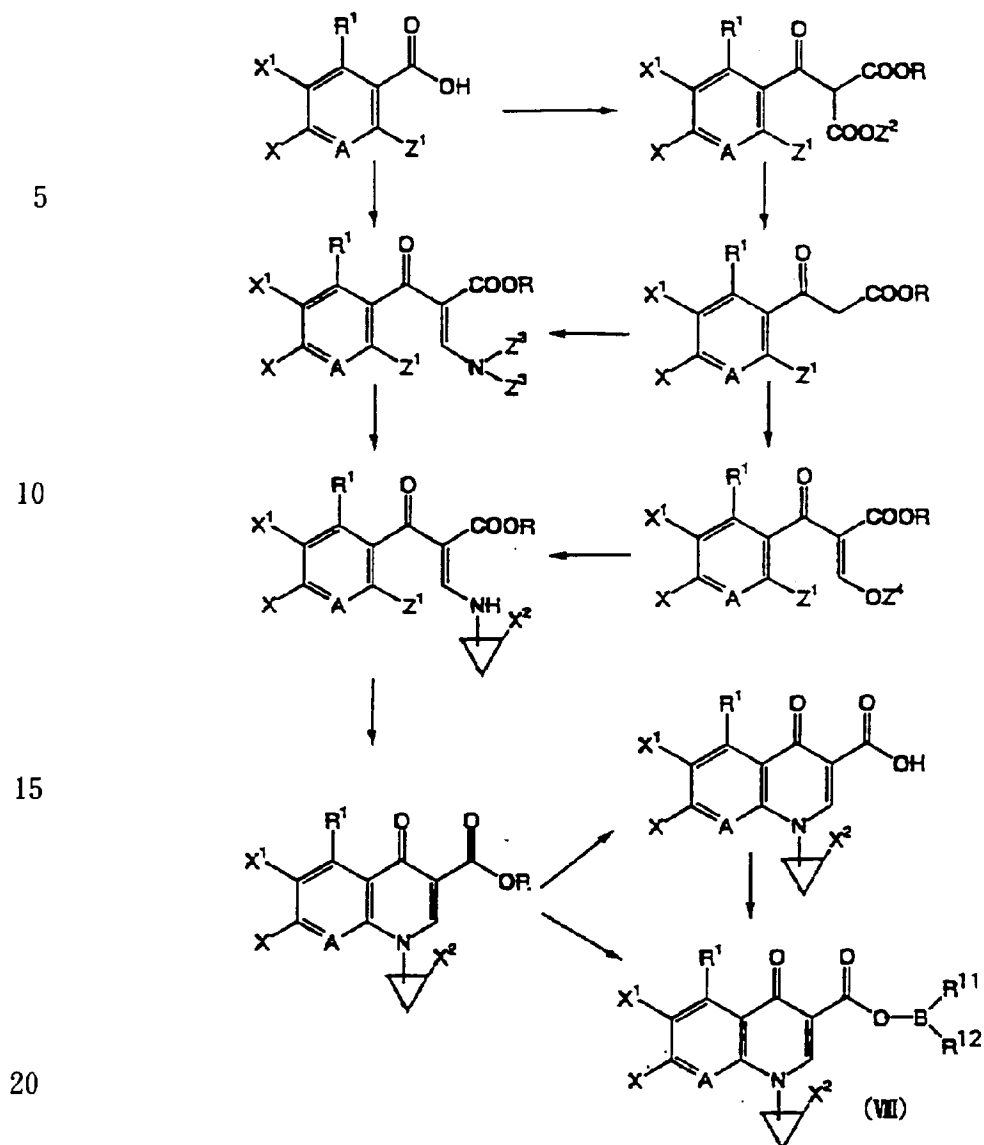
式(I V)または式(V)で表される置換基を有するキノロン化合物は、式(
I I)の置換基を有するキノロン化合物を得るのと同様にして行つて得ることが
できる。

一方、光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を原料とす
10 る、単一の異性体からなる式(V I I I)の化合物の合成は例えば、特開平2-
2 3 1 4 7 5号記載の方法によって実施することができる。

15

20

25



式 (VII) で表わされる化合物に含まれる 6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラートは例えば、次のように合成することができる。

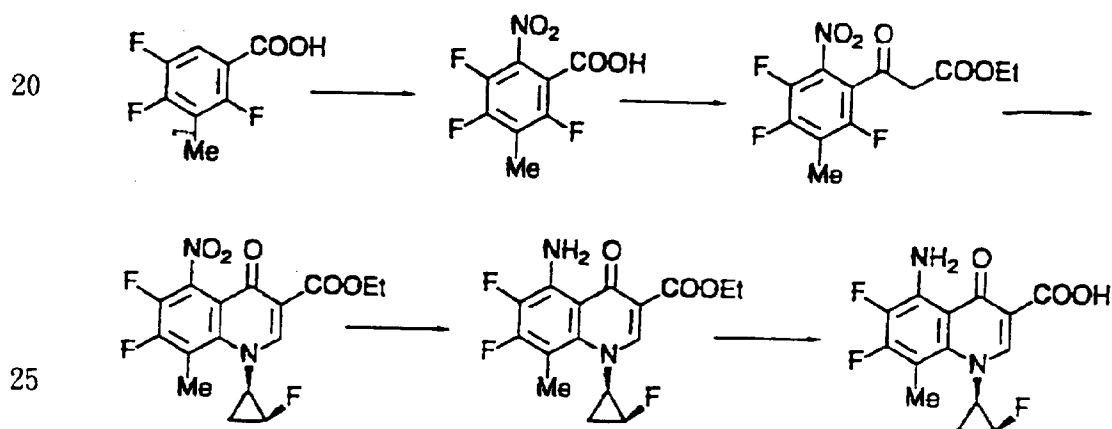
エチル 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンゾイルアセタートを N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタールと反応した後、トリエチルアミン等の酸除去剤の存在下に (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン・

p-トルエンスルホン酸塩を反応させ、エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラートとする。

この化合物とベンジルアルコールを塩基存在下に反応させ、エチル 5-ベンジルオキシ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラートとする。この反応は当業界において公知の方法で実施することができる。ここで使用できる塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを例示することができる。

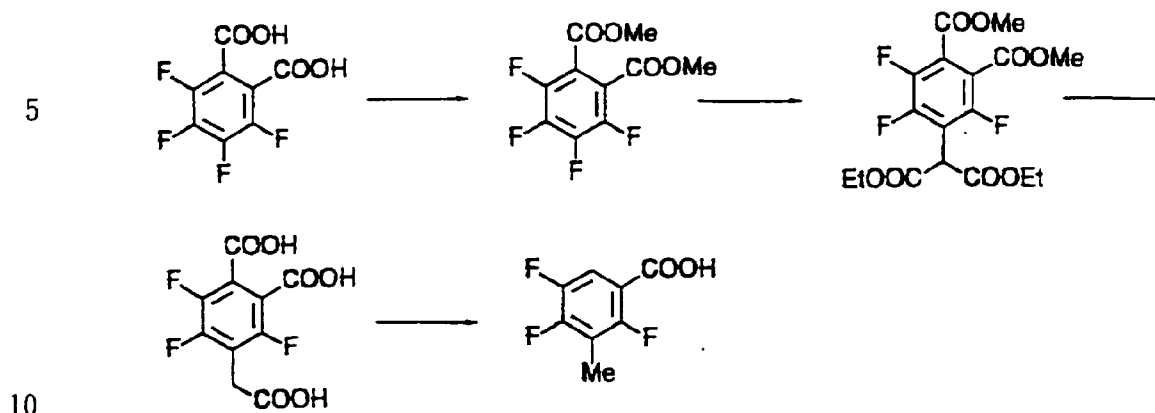
この化合物を酸性条件で処理すれば、6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラートとなる。

式(VIII)の化合物の中でR¹がアミノ基であり、かつX³が低級アルキル基である化合物は3位に低級アルキルを有する2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸を通常の方法によってニトロ化して得られる3位に低級アルキル基を有する2, 4, 5-トリフルオロ-6-ニトロ安息香酸を出発原料として上記の方法にしたがって製造することができる。



3-メチル-2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸は特開昭61-205240号公報、特開平3-95176号公報記載の方法で製造することができるが、以

下の方法によってより簡便に合成することができる。



すなわち、3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタル酸ジエステルをマロン酸ジエステルと塩基を用いて反応し、例えばジエチル 4-ジエトキシカルボニルメチル-3, 5, 6-トリフルオロフタレートを得る。

15 ここで使用できる塩基は無機塩基、有機塩基のいずれでも良いが、例えば無機塩基としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩等を挙げることができる。さらにこの反応には四級アンモニウム塩等の相間移動触媒を用いることができる。

20 有機塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ジエチルアニリン、ジメチルアニリン等のジアルキルアニリン類、N-メチルモルホリン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の飽和あるいは芳香族の複素環化合物類を例示することができる。

25 溶媒を使用するとき、溶媒は反応条件下で不活性であればよい。適した溶媒としてたとえばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、水またはこれらの混合物を挙げることができる。

反応温度は通常 0℃から 150℃の温度範囲で実施でき、好ましくは 25℃から 100℃の範囲である。

次に、ジメチル 4-ジエトキシカルボニルメチル-3, 5, 6-トリフルオ
5 3, 5, 6-トリフルオロフタル酸とする。

ここでは酸として濃硫酸、あるいは濃塩酸を例示することができる。また塩基
としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、
炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のア
10 ルカリ金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩等の無機塩基を挙げることがで
きる。

得られた、4-カルボキシメチル-3, 5, 6-トリフルオロフタル酸をジメ
チルスルホキシド中で塩基存在下に加熱して3-メチル-2, 4, 5-トリフル
オロ安息香酸を得ることができる。

ここで使用できる有機塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、
15 トリブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミ
ン類、ジエチルアニリン、ジメチルアニリン等のジアルキルアニリン類、N-メ
チルモルホリン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の飽和あるいは
芳香族の複素環化合物類を例示することができる。

反応温度は通常 100℃から 200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは 10
20 0℃から 150℃の範囲である。反応時間は1時間から96時間でよいが、通常
は5時間から48時間で完結する。

本製造法において3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタル酸ジエステルの代わ
りに3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタロニトリルを出発原料として用いても
同様に実施できる。また、マロン酸ジエステルの代わりにマロノニトリルを使用
25 してもよく、アルキルマロン酸ジエステルやアルキルマロノニトリルはメチル基
以外のアルキル基を有する3-アルキル-2, 4, 5-トリフルオロ-6-ニト
ロ安息香酸の製造に有用である。

本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物、および魚類用の医
薬として或は農薬、食品の保存剤として使用することができる。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり 50 mg から 1 g、好ましくは 100 mg から 300 mg の範囲である。

また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或は予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として
5 一般的には動物の体重 1 kg 当たり 1 mg から 200 mg、好ましくは 5 mg から 100 mg の範囲である。

この一日量を一日 1 回、あるいは 2 から 4 回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物は各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減
10 することができる。

本発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類としてブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプト
15 コッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ
20 瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、瞼
25 板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

また動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えばエシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。具体的な疾病名を例示すると鳥類では大腸菌

- 症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

- 本発明化合物からなる抗菌製剤は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

- 注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納しても良い。

また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。

- 固形製剤としては活性化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

- 本発明化合物を動物に投与する方法としては直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。

本発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によって適宜散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。

製剤処方例を次に示す。

製剤例 1. (カプセル剤) :

5	実施例 2 の化合物	100.0 mg
	コーンスターチ	23.0 mg
	CMC カルシウム	22.5 mg
	ヒドロキシメチルセルロース	3.0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
総計		150.0 mg

製剤例 2. (溶液剤) :

10	実施例 2 の化合物	1 - 10 g
	酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 - 2 g
	パラオキシ安息香酸エチル	0.1 g
	精製水	88.9 - 98.4 g
計		100 g

製剤例 3. (飼料混合用散剤) :

15	実施例 2 の化合物	1 - 10 g
	コーンスターチ	98.5 - 99.5 g
	軽質無水ケイ酸	0.5 g
計		100 g

20 発明を実施するための最良の形態

次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、光学活性な目的化合物の抗菌活性の試験方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果を表 1 に MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) で示した。

25 参考例 A-1

N-(2-シアノエチル)-N-[(1S)-フェニルエチル]-3-アミノ-1,2-プロパンジオール

(S)-(-)-フェニルエチルアミン (7.5 ml、0.58 mmol) のエタノール (500 ml) 溶液に、氷冷下、グリシドール (3.7 g、0.5 mol)

を加え室温で20分間攪拌後、62時間加熱還流した。アクリロニトリル(40ml)を加えさらに45時間加熱還流した後反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール-クロロホルムの溶出部より標記の化合物121g(84%)を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.41 - 1.48(3H, m), 2.39 - 2.50(2H, m), 2.60 - 3.25(4H, m),

3.41 - 3.46(1H, m), 3.68 - 3.78(2H, m), 3.93 - 4.02(1H, m),

7.27 - 7.40(5H, m).

参考例A-2

10 N-(2-シアノエチル)-N-[(1S)-フェニルエチル]-3-アミノ-1,2-ジブロモプロパン

N-(2-シアノエチル)-N-[(1S)-フェニルエチル]-3-アミノ-1,2-ジブロモプロパン(24.8g、0.1mol)のベンゼン(400ml)溶液にトリフェニルフォスフィン(57.71g、0.22mol)および四臭化炭素(73g、0.22mol)を加えた後、攪拌しながら90℃まで昇温した。上澄み液を分取して溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1の溶出部より標記の化合物を38g(100%)得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

20 1.43 - 1.46(3H, m), 2.35 - 2.44(2H, m), 2.82 - 2.96(3H, m),

3.14 - 3.27(1H, m), 3.67 - 4.15(4H, m), 7.27 - 7.40(5H, m).

参考例A-3

1-シアノ-3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

25 N-(2-シアノエチル)-N-[(1S)-フェニルエチル]-3-アミノ-1,2-ジブロモプロパン(37.4g、0.1mol)のトルエン(700ml)溶液に、氷冷下、ナトリウム(ビストリメチルシリル)アミドの1モル-テトラヒドロフラン溶液(220ml、0.22mol)を滴下し、そのまま20分間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100

ml) を滴下し、室温まで昇温した。有機層を分取して飽和食塩水で洗った後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1の溶出部より低極性の標記の化合物 (Fr. 1) を7.93g (37%) 得、次いで高極性の標記の化合物 (Fr. 2) を7.85g (36%) 得た。

Fr. 1 ;

¹H-NMR(CDC1₃) δ :

1.09(1H, dd, J = 4.5, 8.3 Hz), 1.29(3H, d, J = 6.4 Hz),
1.57(1H, t, J = 4.5 Hz), 1.95 - 1.99(1H, m),
2.27(1H, dd, J = 3.9, 9.8 Hz), 2.61(1H, d, J = 8.8 Hz),
2.68(1H, d, J = 9.8 Hz), 3.33 - 3.38(2H, m), 7.21 - 7.31(5H, m).

Fr. 2 ;

¹H-NMR(CDC1₃) δ :

1.09(1H, dd, J = 4.9, 8.3 Hz), 1.29(3H, d, J = 6.4 Hz),
1.55 - 1.58(1H, m), 2.04 - 2.09(1H, m), 2.35(1H, d, J = 8.8 Hz),
2.53(1H, dd, J = 3.9, 9.3 Hz), 2.86(1H, d, J = 9.3 Hz),
3.18(1H, d, J = 9.3 Hz), 3.32 - 3.37(1H, m), 7.21 - 7.32(5H, m).

参考例 A-4

3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン
-1-カルボン酸 (Fr. 1)

1-シアノ-3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン (Fr. 1、5.6g、26.4mmol) のメタノール (50ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、30時間加熱還流した。メタノールを留去して残留物をクロロホルム (30ml×2) で洗浄後、濃塩酸でpH3としてn-ブタノール (80ml×3) で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して粗製の標記の化合物を6.11g (100%) 得た。これは、そのまま次の反応に用いた。

参考例 A-5

3-[(1S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

－1－カルボン酸

Fr. 2についても同様に反応を行った。

参考例A－6

5 1－第三級ブトキシカルボニルアミノ－3－[(1S)－フェニルエチル]－3
－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(Fr. 1)

3－[(1S)－フェニルエチル]－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ
 ン－1－カルボン酸(Fr. 1、6.11g、26.4mmol)の第三級ブタ
 ノール(200ml)溶液にジフェニルリン酸アジド(9.99g、34.3m
 mol)、トリエチルアミン(4.23g、36.9mmol)を加えた後、4
 10 時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去して残留物に酢酸エチル200
 mlを加えて飽和食塩水(50ml×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し
 た。溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n
 －ヘキサン：酢酸エチル＝4：1の溶出部より標記の化合物を3.19g(40
 %)得た。

15 ¹H-NMR(CDCI₃) δ：

0.67－0.71(1H, m), 1.25－1.31(4H, m), 1.45(9H, s), 1.60(1H, brs.),
 2.30－2.38(1H, m), 2.51－2.58(2H, m), 3.20－3.35(2H, m),
 4.96(1H, brs.), 7.20－7.29(5H, m).

参考例A－7

20 1－第三級ブトキシカルボニルアミノ－3－[(1S)－フェニルエチル]－3
－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(Fr. 2)

¹H-NMR(CDCI₃) δ：

0.69－0.71(1H, m), 1.25(3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39(9H, s),
 1.50－1.72(2H, m), 2.29(1H, d, J = 8.3 Hz), 2.58－2.82(2H, m),
 25 3.08－3.15(1H, m), 3.30－3.38(1H, m), 4.82(1H, brs.),
 7.19－7.37(5H, m).

参考例A－8

1－第三級ブトキシカルボニルアミノ－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ
ン(Fr. 1)

1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-[(1S)-フェニルエチル]-
3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(Fr. 1、3.1g、10.26mmol)のエタノール(50ml)溶液に10%パラジウム炭素(3g)を加え、
4気圧で光照射下に3時間接触水素添加を行った。触媒を濾別後、溶媒を留去し
5 て標記の化合物を2.04g(100%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:

0.85 - 1.14(2H, m), 1.44(9H, s), 1.44 - 1.70(1H, m),
2.95 - 3.34(4H, m), 5.08(1H, brs.).

参考例B-1

10 1-シクロブテンカルボン酸

85%水酸化カリウムとトルエン125mlの還流溶液に、加熱を止めた後に、
1-ブロモシクロブテンカルボン酸エチルエステル10g(48.31mmol)
を還流を保つ速度で滴下し、滴下終了後、再び加熱して1時間還流した。室温
まで冷却後、水を加え、水層を分離した。ヘキサンで洗浄後、1N塩酸で酸性と
15 した後、エーテルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物4.1047g(41.88
mmol、86.7%)を粗生成物として得た。

参考例B-2

1-シクロブテンカルボン酸エチルエステル

20 1-シクロブテンカルボン酸3.2425g(33.09mmol)のジメチ
ルホルムアミド60ml溶液に、ヨウ化エチル12ml(150mmol)およ
び炭酸カリウム5.53g(40mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。
反応液を水に注いだ後、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し
た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物4.526
25 7gをヨウ化エチルおよびエーテルとの混合物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.29(3H, t, J = 7.5 Hz), 2.47(1H, dt, J = 1.0, 3.0 Hz),
2.73(1H, t, J = 3.0 Hz), 4.19(2H, q, J = 7.5 Hz),
6.77(1H, t, J = 1.0 Hz).

参考例 B-3

3-[(S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-
1-カルボン酸エチルエステル

- 1-シクロブテンカルボン酸エチルエステルとヨウ化エチル、エーテルとの混
5 合物 4.5267 g (33.09 mmol) とアゾメチンイリド 14.65 g (50 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 ml) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 0.116 ml (1.5 mmol) を滴下したのち、室温にて 64 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
10 を留去した後、カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、ジアステレオマー混合物として 4.1832 g (14.58 mmol、参考例 B-2 からの 2 段階で 44.1%) の標記の化合物を得た。この混合物を高速液体クロマトグラフィーにより分離し、低極性物質 (fr. 1) 1.9203 g (6.69 mmol、参考例 B-2 からの 2 段階で 0.2%)、
15 高極性物質 (fr. 2) 990.5 mg (3.45 mmol、参考例 B-2 からの 2 段階で 10.4%) を得た。

低極性物質 (fr. 1)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

- 1.21(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40(3H, d, J = 6.5 Hz),
20 1.77 - 1.84(1H, m), 1.97 - 2.05(1H, m), 2.11 - 2.20(1H, m),
2.29(1H, dd, J = 6.0, 9.0 Hz), 2.38(1H, dt, J = 6.5, 11.0 Hz),
2.69(1H, d, J = 9.0 Hz), 2.96(1H, dt, J = 5.0, 9.5 Hz),
3.07(1H, d, J = 9.0 Hz), 3.29(1H, q, J = 6.5 Hz),
4.10(2H, q, J = 7.0 Hz), 7.21 - 7.33(3H, m), 7.39 - 7.41(2H, m).

25 高極性物質 (fr. 2)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

- 1.28(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40(3H, d, J = 6.5 Hz),
1.68 - 1.72(1H, m), 2.02 - 2.18(3H, m), 2.41(1H, d, J = 9.0 Hz),
2.45 - 2.50(1H, m), 2.55(1H, d, J = 9.0 Hz), 2.82 - 2.87(1H, m),

3.19(1H, d, J = 9.0 Hz), 3.29(1H, q, J = 6.5 Hz),
4.10(2H, q, J = 7.5 Hz), 7.21 - 7.41(5H, m).

参考例 B - 4

3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1
5 -カルボン酸エチルエステル (f r. 1)

3-[(S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン
-1-カルボン酸エチルエステル 980 mg (3.41 mmol) のジクロロメ
タン溶液 (20 ml) に、氷冷下、ベンジルクロロホルメート 0.714 ml (
5.0 mmol) を滴下し、室温にて 40 時間攪拌した。溶媒を留去した後、カ
10 ラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、
標記の化合物 921.5 mg (2.91 mmol, 85.3%) を得た。

参考例 B - 5

3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1
15 -カルボン酸エチルエステル (f r. 2)

3-[(S)-フェニルエチル]-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン
-1-カルボン酸エチルエステル 863.8 mg (3.01 mmol) のジクロ
ロメタン溶液 (15 ml) に、氷冷下、ベンジルクロロホルメート 0.642 ml
1 (4.5 mmol) を滴下し、室温にて 45 時間攪拌した。溶媒を留去した後、
カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、
20 標記の化合物 829 mg (2.62 mmol, 87.0%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

1.27(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.72(1H, br), 1.97(1H, br), 2.22(1H, br),
2.56(1H, dt, J = 8.0, 11.5 Hz), 3.10(1H, dd, J = 6.5, 14.5 Hz),
3.38 - 3.42(1H, m), 3.66 - 3.84(3H, m), 4.18(2H, q, J = 7.0 Hz),
25 5.18(2H, s), 7.27 - 7.40(5H, m).

参考例 B - 6

3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1
1 -カルボン酸 (f r. 1)

1-エトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ

- [3. 2. 0] ヘプタン 920 mg (2. 90 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) に、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液で中和した後、エタノールを留去した。残留物に 1 規定塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物 847. 2 mg (定量的) を粗生成物として得た。

参考例 B-7

3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1-カルボン酸 (fr. 2)

- 10 1-エトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン 825 mg (2. 60 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) に、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液で中和した後、エタノールを留去した。残留物に 1 規定塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物 776. 6 mg (定量的) を粗生成物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1. 75(1H, br), 2. 00(1H, br), 2. 25(1H, br), 2. 59 - 2. 66(1H, m),
3. 14 - 3. 19(1H, m), 3. 39 - 3. 44(1H, m), 3. 66 - 3. 81(2H, m),
20 3. 84 - 3. 91(1H, m), 5. 18(2H, s), 7. 29 - 7. 39(5H, m).

参考例 B-8

1-第三級ブトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン (fr. 1)

- 25 3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-1-カルボン酸 (2. 90 mmol) の第三級ブタノール溶液 (15 ml) にトリエチルアミン 0. 53 ml (3. 8 mmol) とジフェニルホスホリルアジド 0. 819 ml (3. 8 mmol) を加え、70℃にて 9 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を

留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標記の化合物 817.8 mg（2.27 mmol、参考例 B-6 との 2 段階で 78.3%）を得た。

参考例 B-9

5 1-第三級ブトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン (f r. 2)

3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-1-カルボン酸（2.60 mmol）の第三級ブタノール溶液（15 ml）にトリエチルアミン 0.474 ml（3.4 mmol）とジフェニルホスホリルアジド 0.733 ml（3.4 mmol）を加え、70℃にて9時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標記の化合物 642.2 mg（1.78 mmol、参考例 B-7 との 2 段階で 68.4%）を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.43(9H, s), 2.18(3H, br), 2.85(1H, br), 3.45 - 3.65(3H, m),
3.87(1H, br), 4.80(1H, br), 5.16(2H, s), 7.31 - 7.37(5H, m).

参考例 B-10

20 1-第三級ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン (f r. 1)

1-第三級ブトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン 368 mg（1.02 mmol）のメタノール溶液（20 ml）に20%水酸化パラジウム-炭素 400 mgを加え、水素ガス雰囲気下に激しく撹拌した。不溶物をセライト濾過により除去後、濾液を濃縮して標記の化合物を粗生成物として 274.6 mg 得た。

参考例 B-11

1-第三級ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン (f r. 2)

- 1-第三級ブトキシカルボニル-3-ベンジルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン360mg(1.02mmol)のメタノール溶液(20ml)に20%水酸化パラジウム-炭素400mgを加え、水素ガス雰囲気下に激しく攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去後、濾液を濃縮し、
5 標記の化合物を粗生成物として243.8mg得た。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ :

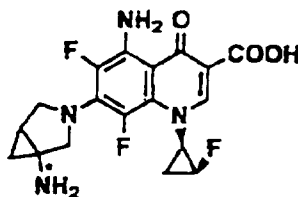
1.54(9H, s), 1.76 - 1.83(1H, m), 2.31 - 2.45(3H, m),

3.07 - 3.22(1H, m), 3.40 - 3.48(1H, m), 3.51 - 3.67(2H, m),

3.68 - 3.71(1H, m).

実施例 1

5-アミノ-7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(fr.1)



- 5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(316mg、1mmol)のアセトニトリル(15ml)溶液に、1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(fr.1)(396mg、2mmol)およびトリエチルアミン(5ml)を加え2
2時間加熱還流した。溶媒を留去して残留物にクロロホルム(20ml)を加え
25 10%クエン酸(10ml×2)で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥して溶媒を留去した。残留物に濃塩酸(5ml)を加え室温で5分間攪拌後、反応液をクロロホルム(5ml×2)で洗浄した。20%水酸化ナトリウム水溶液でpH7.3としてクロロホルム(30ml×3)で抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥し

て溶媒を留去し、粗製の標記の化合物を 190 mg (48%) 得た。クロロホルム-メタノール-エタノールから再結晶して標記の化合物を 111 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ :

0.61 - 0.64 (1H, m), 0.80 - 0.83 (1H, m), 1.21 - 1.83 (3H, m),
 5 3.23 - 3.79 (5H, m), 4.87 - 4.98 (0.5H, m), 8.21 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として :

計算値 : C, 54.07; H, 4.66; N, 14.01.

分析値 : C, 53.98; H, 4.54; N, 13.82.

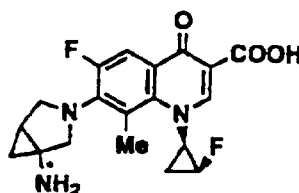
融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 191 - 203 (分解)

10 $[\alpha]_D +72.37^{\circ}$ ($T = 22.4^{\circ}\text{C}$, $c = 0.665$, 0.1N-NaOH)

実施例 2

7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (fr. 1)

15



20

6, 7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF_2 キレート (345 mg, 1 mmol) のスルホラン (4 ml) 溶液に 1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン (fr. 1) (298 mg, 1.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.2 ml) を加え室温で 200 時間攪拌した。トリエチルアミンを留去後、残留物に水 (10 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。析出した結晶を水洗後濾取し、これをエタノール : 水 = 4 : 1 の混合溶媒 (50 ml) に溶解してトリエチルアミン (5 ml) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を留去して残留物にクロロホルム (

25

5 0 m l) を加え 1 0 % クエン酸 (2 0 m l × 2) で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥して溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (5 m l) を加え室温で 5 分間攪拌後、反応液をクロロホルム (5 m l × 2) で洗浄した。2 0 % 水酸化ナトリウム水溶液で p H 7 . 3 としてクロロホルム (3 0 m l × 3) で抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。残留物をプレパラティブ T L C (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 1 の下層で展開) で分離精製して粗製の標記の化合物を 3 5 m g 得た。クロロホルム-エタノールから再結晶して標記の化合物を 1 8 m g 得た。

¹H-NMR(0.1N-NaOD) δ :

10 0.78 - 0.83(2H, m), 1.12 - 1.21(1H, m), 1.38 - 1.39(1H, m),
1.51 - 1.62(1H, m), 2.36(3H, s), 3.03(1H, d, J = 9.3 Hz),
3.31(1H, d, J = 9.3 Hz), 3.56(1H, d, J = 9.3 Hz),
3.72 - 3.74(1H, m), 3.99 - 4.04(1H, m),
15 5.00 - 5.08(0.5H, m), 7.60(1H, d, J = 13.67 Hz),
8.44(1H, d, J = 2.4 Hz).

元素分析 C₁₉H₁₉F₂N₃O₃•0.75H₂Oとして:

計算値: C, 58.68; H, 5.31; N, 10.81.

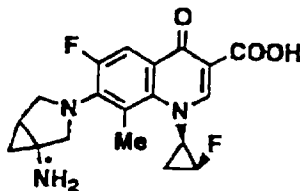
分析値: C, 59.01; H, 5.15; N, 10.65.

融点 (°C) : 189 - 210 (分解)

20 実施例 3

7 - (1 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - 6
- フルオロ - 1 - [(2 S) - フルオロ - (1 R) - シクロプロピル] - 8 - メ
チル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (f r . 2)

25



実施例 2 と同様の方法で 1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (f r. 2) についても合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ :

0.75 - 0.83(2H, m), 1.13 - 1.17(1H, m), 1.39 - 1.41(1H, m),
 5 1.55 - 1.61(1H, m), 2.39(3H, s), 3.26(1H, d, $J = 9.3$ Hz),
 3.35(1H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.47 - 3.49(1H, m), 3.55 - 3.60(1H, m),
 3.98 - 4.04(1H, m), 5.01 - 5.08(0.5H, m), 7.62(1H, d, $J = 13.67$ Hz),
 8.45(1H, d, $J = 1.9$ Hz).

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として:

10 計算値: C, 60.07; H, 5.17; N, 11.06.

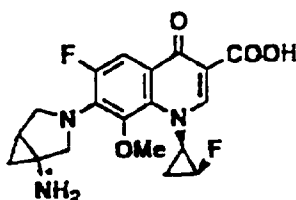
分析値: C, 59.87; H, 5.33; N, 10.46.

融点 ($^{\circ}\text{C}$): 200 - 217 (分解)

実施例 4

15 7-(1-アミノ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル)-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (f r. 1)

20



6, 7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 B F_2 キレート (217 mg, 0.6 mmol) のジメチルスルホキシド (2.5 ml) 溶液に 1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (f r. 1) (170 mg, 0.86 mmol) およびトリエチルアミン (0.2 ml) を加え室温で 150 時間攪拌した。トリエチルアミンを留去後、残留物に水 (10 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。析出した結晶を水洗後濾取し、これをエタノール: 水 = 4 : 1 の混合溶媒 (20 ml) に溶解

してトリエチルアミン (3 ml) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を留去して
 残留物にクロロホルム (30 ml) を加えて 10% クエン酸 (10 ml × 2) で
 洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥して溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (5 ml
 1) を加えて室温で 5 分間攪拌後、反応液をクロロホルム (5 ml × 2) で洗浄
 5 した。20% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 7.3 としてクロロホルム (30 ml
 1 × 3) で抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥して溶媒を留去し、粗製の標記の
 化合物を 175 mg (74%) 得た。クロロホルム-エタノール-エーテルから
 再結晶して標記の化合物を 80 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ :

10 0.67 - 0.69 (1H, m), 0.82 - 0.85 (1H, m), 1.40 - 1.66 (3H, m),
 3.42 - 3.61 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.98 - 4.03 (1H, m),
 4.98 - 5.05 (0.5H, m), 7.64 (1H, d, $J = 13.67$ Hz), 8.47 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として :

計算値 : C, 57.65; H, 4.96; N, 10.61.

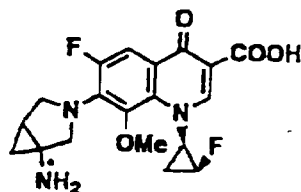
15 分析値 : C, 57.53; H, 5.03; N, 10.57.

融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 188 - 185 (分解)

$[\alpha]_D +138.73^{\circ}$ ($c = 0.395$, 0.1N-NaOH)

実施例 5

7 - (1 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 6
 20 - フルオロ - 1 - [(2S) - フルオロ - (1R) - シクロプロピル] - 8 - メ
 トキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (fr. 2)



25

実施例 4 と同様の方法で 1 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - アザビシ
 クロ [3. 1. 0] ヘキサン (fr. 2) についても合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ :

0.72 - 0.74(1H, m), 0.86 - 0.89(1H, m), 1.44 - 1.67(3H, m),
 3.39 - 3.44(2H, m), 3.58(3H, s), 3.72(1H, d, J = 7.8 Hz),
 3.83(1H, d, J = 9.8 Hz), 4.01 - 4.06(1H, m), 5.03 - 5.06(0.5H, m),
 7.66(1H, d, J = 14.16 Hz), 8.48(1H, s).

5 元素分析 $C_{19}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot 0.25H_2O$ として:

計算値: C, 57.65; H, 4.96; N, 10.61.

分析値: C, 57.61; H, 4.93; N, 10.72.

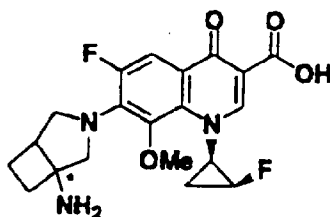
融点 (°C): 189 - 188 (分解)

$[\alpha]_D +45.52^\circ$ (c = 0.303, 0.1N-NaOH)

10 実施例 6

7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)-6-
フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-
メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (f r. 1)

15



20 1-第三級ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン (1.02 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (1.5 ml) に 1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-6,7-ジフルオロ-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のジフルオロホウ酸エステル 180 mg (0.5 mmol) とトリエチルアミン 0.5 ml を
 25 加え、室温にて、110時間攪拌した。トリエチルアミンを留去後、水を加え、析出した結晶を濾取した。結晶に90%メタノール15 ml とトリエチルアミン 3 ml を加え、4時間還流した。室温まで冷却後、濃縮した。残留物に10%クエン酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた残留物のジクロロメタ

ン溶液 (5 ml) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を氷冷下に加え、室温にて 1 時間攪拌した。濃縮後、残留物に濃塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した。濃硫酸化ナトリウム水溶液で pH 7.5 とした後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノールより再結晶し、標記
5 の化合物を 75.9 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N NaOD) δ :

1.48 - 1.70 (3H, m), 2.03 - 2.24 (3H, m),
2.60 (1H, dd, $J = 5.5, 13.0$ Hz), 3.22 (1H, d, $J = 10.5$ Hz),
3.53 (1H, dd, $J = 5.5, 9.5$ Hz), 3.65 - 3.71 (2H, m), 3.72 (3H, s),
10 4.07 - 4.12 (1H, m), 4.90 - 5.10 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 13.5$ Hz),
8.50 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

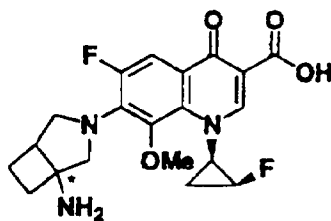
計算値: C, 58.604; H, 5.286; N, 10.251

実測値: C, 58.51; H, 5.38; N, 9.94

15 融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 233 - 236

実施例 7

7 - (1 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト - 3 - イル) - 6 -
フルオロ - 1 - [2 - (S) - フルオロ - 1 - (R) - シクロプロピル] - 8 -
メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (f r. 2
20)



25

1 - 第三級ブトキシカルボニル - 3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン (0.778 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (1.5 ml) に 1 - [2 - (S) - フルオロ - 1 - (R) - シクロプロピル] - 6, 7 - ジフルオロ - 8 -

メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のジフルオロホウ酸エステル (BF₂ キレート) 180 mg (0.5 mmol) とトリエチ

- チルアミン 0.5 ml を加え、室温にて、115 時間攪拌した。トリエチルアミンを留去後水を加え、析出した結晶を濾取した。結晶に 90% メタノール 15 ml とトリエチルアミン 3 ml を加え、4 時間還流した。室温まで冷却した後に濃縮した。残留物に 10% クエン酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた残留物のジクロロメタン溶液 (5 ml) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を氷冷下に加え、室温にて 1 時間攪拌した。濃縮後、残留物に濃塩酸を加え、クロロホルムで洗浄した。濃水酸化ナトリウム水溶液で pH 7.5 とした後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノールより再結晶し、標記の化合物 101.6 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, 0.1 N NaOD) δ :

- 15 1.34 - 1.54 (3H, m), 1.89 - 2.02 (2H, m), 2.04 - 2.14 (2H, m),
2.44 - 2.47 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 10.5 Hz),
3.35 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.51 - 3.56 (4H, m),
3.74 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.90 - 3.95 (1H, m), 4.70 - 4.91 (1H, m),
7.57 (1H, d, J = 13.5 Hz), 8.34 (1H, s).

- 20 元素分析 C₂₀H₂₁N₃O₄F₂ として

計算値 : C, 59.236; H, 5.224; N, 10.369

実測値 : C, 59.28; H, 5.32; N, 10.17

融点 (°C) : 238 - 240

実施例 8

- 25 5-アミノ-7-[(3R, 1'S)-3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(3R, 1'S)-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)ピロリジン 626 mg (2.92 mmol) をジメチルスルホキシド 10 ml に懸濁

し、5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 437 mg (1.46 mmol) およびトリエチルアミン 2.80 ml を加え、窒素気流下に 150-160 °C で 21 時間加熱した。溶媒を留去後、残留物にクロロホルムを加え、水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた第三級ブチルカルバメート体に濃塩酸 4 ml を加え、室温で 20 分間攪拌後、クロロホルム (50 ml × 3) で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 7.4 に調整してクロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノール-エーテルより再結晶し、標記の化合物 369 mg (65%) を得た。

融点: 106 - 107 °C

$[\alpha]_D^{25} = -15.48 (c = 0.394, 0.1N \text{ 水酸化ナトリウム水溶液})$

$^1\text{H-NMR} (400\text{MHz}, 0.1N \text{ NaOD}) \delta$:

0.63(1H, br s), 0.75(1H, br s), 1.02 - 1.18(5H, m),
1.54 - 1.58(1H, m), 1.99 - 2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.79(1H, br s),
3.31 - 3.44(3H, m), 3.58 - 3.60(1H, m), 3.91(1H, br s), 8.37(1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{F} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.44; H, 6.59; N, 14.10

実測値: C, 60.35; H, 6.55; N, 14.30

20 実施例 9

5-アミノ-7-[(3R, 1'S)-3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(3R, 1'S)-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノエチル)ピロリジン 394 mg (1.84 mmol) をジメチルスルホキシド 10 ml に懸濁し、5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 317 mg (1.00 mmol) およびトリエチルアミン 2.00 ml を加え、窒素気流下に 150-160 °C で 18 時間加熱した。溶媒を留去後、残

- 留物にクロロホルムを加え、水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた第三級ブチルカルバメート体に濃塩酸3mlを加え、室温で10分間攪拌後、クロロホルム(50ml x 3)で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH7.4に調整し、
- 5 クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をプレパラティブt1cにて精製し(クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層により展開)し、得られた粗生成物をエタノールより再結晶し、標記の化合物118mg(29%)を得た。

融点: 225 - 226 °C

- 10 $[\alpha]_D^{25} = -305.07 (c = 0.276, 0.1N \text{水酸化ナトリウム水溶液})$

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, 0.1N\text{NaOD}) \delta :$

1.11 - 1.19(4H, m), 1.48 - 1.59(2H, m), 2.09 - 2.13(2H, m),
2.29(3H, s), 2.84(1H, br s), 3.30(1H, br s), 3.41(1H, br s),
3.52(1H, br s), 3.78(1H, br s), 3.94(1H, br s), 8.26(1H, 2s).

- 15 元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_2 \cdot 9/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.74; H, 6.43; N, 12.54

実測値: C, 53.80; H, 6.02; N, 12.48

参考例 C-1

(3R)-エチル 1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-アセタート

- 20 文献既知の(3R)-エチル 1-[(R)-1-フェニルエチル]ピロリジン-3-アセタート12g(45.9mmol)をジクロロメタン100mlに溶解し、室温にてクロルギ酸ベンジル7.87ml(55.1mmol)を滴下した。滴下終了後、同温にて16時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸
- 25 エチル=5:1溶出部より標記化合物10.1g(76%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta :$

1.26(3H, t, J=7.32Hz), 1.53-1.64(1H, m), 2.07-2.15(1H, m),
2.36-2.42(2H, m), 2.55-2.67(1H, m), 3.01-3.07(1H, m), 3.36-3.42(1H, m),
3.49-3.62(1H, m), 3.67-3.73(1H, m), 4.14(2H, q, J=7.32Hz), 5.13(2H, s),

7.29-7.38(5H, m).

参考例 C-2

ジエチル 1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニルマロナート

- 5 (3R)-エチル 1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-アセター
ト 146 mg (0.5 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) 3 ml に溶解
し、-78℃にてナトリウム (ビストリメチルシリル) アミドの 1 mol テトラ
10 ヒドロフラン溶液を 1 ml (1 mmol) 滴下し、同温にて 30 分攪拌した。反
応溶液にクロルギ酸エチル 0.12 ml (1 mmol) の 2 ml テトラヒドロフ
ラン溶液を -78℃にて滴下し、同温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液
に 1 規定塩酸 5 ml を滴下し、室温まで昇温した。反応溶液に酢酸エチル 40 m
15 1 を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml × 1)、飽和食塩水 (50
ml × 1) の順に洗浄し硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られ
た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エ
チル = 4 : 1 溶出部より標記化合物 150 mg (83%) を油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

- 1.24-1.29(6H, m), 1.60-1.75(1H, m), 2.03-2.19(1H, m), 2.79-2.91(1H, m),
3.09-3.17(1H, m), 3.28(1H, d, J=9.76Hz), 3.32-3.41(1H, m),
3.55-3.65(1H, m), 3.72-3.77(1H, m), 4.17-4.24(4H, m), 5.13(2H, s),
20 7.28-7.59(5H, m).

参考例 C-3

エチル 水素 1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニルマロナート

- 25 ジエチル 1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-ピロリジニルマロナ
ート 177 mg (0.49 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、氷冷下、
水酸化カリウム (85%) 32 mg (0.49 mmol) の 10 ml エタノール
溶液を滴下した。滴下終了後、反応溶液を室温にて 18 時間攪拌した。反応終了
後、反応溶液に水 20 ml を加えエタノールを留去した。残った水層をジクロロ
メタン洗浄 (50 ml × 2) した。濃塩酸にて水層を酸性とした後、ジエチルエ

ーテル抽出 (50 ml × 3) した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去し、標記化合物 160 mg (97%) を油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1. 23-1.30(3H, m), 1.63-1.71(1H, m), 2.09-2.20(1H, m), 2.79-2.90(1H, m),
 5 3.10-3.20(1H, m), 3.28-3.43(2H, m), 3.51-3.65(1H, m), 3.71-3.84(1H, m),
 4.19-4.25(2H, m), 5.13(2H, s), 7.28-7.55(5H, m).

参考例 C-4

エチル 2- (1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニル) アクリレート

- 10 エチル 水素 1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニルマロナート 1.94 g (5.78 mmol) 及びエッセンモースー塩 (Eschenmoser's salt) 2.18 g (11.56 mmol) をアセトニトリル 200 ml に溶解し、触媒量の酢酸カリウムを加え、12時間過熱還流した。反応終了後、アセトニトリルを留去し、残留物に酢酸エチル 200 ml を加え 10% クエン酸
 15 (50 ml × 1)、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml × 1)、飽和食塩水 (50 ml × 1) の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 溶出部より標記化合物 1.12 g (64%) を油状物として得た。

- 20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.31(3H, t, J=7.33Hz), 1.53-1.62(1H, m), 1.79-1.89(1H, m),
 2.11-2.21(1H, m), 3.18-3.31(2H, m), 3.38-3.48(1H, m), 3.51-3.63(1H, m),
 4.22(2H, q, J=7.33Hz), 5.14(2H, s), 5.58(1H, s), 6.26(1H, d, J=1.96Hz),
 7.29-7.38(5H, m).

- 25 参考例 C-5

エチル 1- (1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニル) シクロプロパンカルボキシレート

エチル 2- (1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニル) アクリレート 852 mg (2.8 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.02

mmol) にジエチルエーテル 100 ml を加え、氷冷下にて過剰 (10 当量) のジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を滴下した。滴下終了後、室温にて 30 分攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より標記化合物 890 mg を定量的に油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

0.71-0.82(2H, m), 1.19-1.28(5H, m), 1.43-1.59(1H, m), 1.84-1.95(1H, m),
2.73-2.85(1H, m), 2.93(1H, dd, J=10.25Hz, 18.55Hz), 3.28-3.39(1H, m),
3.55-3.75(2H, m), 4.09-4.15(2H, m), 5.13(2H, s), 7.28-7.36(5H, m)

10 参考例 C-6

1- (1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニル) シクロプロパンカルボン酸

エチル 1- (1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニル) シクロプロパンカルボキシレート 5.26 g (16.6 mmol) をエタノール 300 ml に溶解し、氷冷下、10 規定水酸化ナトリウム水溶液 16.6 ml を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応終了後、エタノールを留去し、水層を塩酸にて酸性にしてジエチルエーテル抽出 (50 ml × 4) した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去し、標記化合物 4.95 g を定量的に油状物として得た。

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

0.75-0.85(2H, m), 1.22-1.33(2H, m), 1.45-1.61(1H, m), 1.82-1.98(1H, m),
2.69-2.78(1H, m), 2.93-3.01(1H, m), 3.25-3.36(1H, m), 3.55-3.75(2H, m),
5.12(2H, s), 7.28-7.35(5H, m), 11.09(1H, br s).

参考例 C-7

25 (3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3- (1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジン

1- (1-ベンジルオキシカルボニル-3- (R)-ピロリジニル) シクロプロパンカルボン酸 289 mg (1 mmol) を tert-ブタノール 10 ml に溶解し、室温にてジフェニルリン酸アジド 0.28 ml (1.3 mmol)、ト

リエチルアミン 0.24 ml (1.6 mmol) の順に滴下し、同温にて 2 時間
攪拌した。酸アジドの生成を確認した後、昇温し 18 時間過熱還流した。反応終
了後、溶媒を留去し残留物シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘ
キサン：酢酸エチル=4：1 溶出部より標記化合物 263 mg (73%) を油状
5 物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

0.65-0.85(4H, m), 1.41(9H, s), 1.59-1.75(1H, m), 1.95-2.00(1H, m),
2.20-2.35(1H, m), 3.07-3.15(1H, m), 3.27-3.35(1H, m), 3.51-3.65(2H, m),
4.87(1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 5.13(2H, s), 7.29-7.37(5H, m).

10 $[\alpha]_D^{25}=6.83$, ($c=0.731$, CHCl_3)

本成績体は、キラルカラムを用いた HPLC 分析より 4：1 のエナンチオマー
の混合物 (60% ee) であった。

分析条件を以下に示す。

カラム: DAICEL CHIRALCEL OD, 25cm \times 0.46cm

15 移動相: n-ヘキサン：イソプロパノール=95:5

流 量: 1.5ml/min

温 度: 室温

検 出: UV(254nm)

光学異性体それぞれの保持時間を以下に示す。

20 (3R)体: 13.06min

(3S)体: 15.65min

4：1 の混合物 4 g をアセトニトリルより再結晶し 2.65 g の (3R) 体を
得た。

$[\alpha]_D^{25}=10.00$, ($c=0.660$, CHCl_3)

25 参考例 D-1

エチル 1-アセチルシクロプロパンカルボキシラート

エチル アセトアセタート 204 ml (1.6 mol) および 1, 2-ジプロ
モエタン 138 ml (1.6 mol) を N, N-ジメチルホルムアミド 3 リット
ルに溶解し、室温にて炭酸カリウム 460 g (3.3 mol) を加え同温にて 2

日間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾過しN, N-ジメチルホルムアミドを50 mmHgにて留去した。残留物にジエチルエーテル1.5リットルを加え水洗(500 ml × 3)し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジエチルエーテルを留去し113.43 g (45%)の標記化合物を油状物として得た。

5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.29(3H, t, J=6.84Hz), 1.47(4H, s), 2.47(3H, s), 4.21(2H, q, J=6.84Hz).

参考例D-2

エチル 1-エトキシカルボニル-β-ヒドロキシ-β-メチル-シクロプロパンプロパノアート

- 10 エチル 1-アセチルシクロプロパンカルボキシラート61.7 g (0.39 mol)をベンゼン500 mlに溶解し、亜鉛末13 gおよび触媒量のヨウ素を加えた。加熱還流下、エチル ブロモアセタート56.2 ml (0.51 mol)の100 mlベンゼン溶液を滴下した。反応が進行し始めたところで滴下を中断し、亜鉛末39 gを少量ずつ加えた後、残りのエチル ブロモアセタートのベンゼン溶液を滴下した。滴下終了後、反応溶液をさらに2時間加熱還流した。反応溶液を放冷し、1規定塩酸500 mlを加え、セライト濾過した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄(500 ml × 2)後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し90.31 g (95%)の標記化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

- 20 1.08-1.18(4H, m), 1.23(3H, t, J=6.84Hz), 1.27(3H, t, J=7.33Hz),
1.43(3H, s), 2.91(1H, d, J=15.14Hz), 2.98(1H, d, J=15.14Hz),
4.09(2H, q, J=6.84Hz), 4.19(2H, dq, J=1.95Hz, J=6.84Hz).

参考例D-3

- 25 (E)-エチル 3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-2-ブテノアート

エチル 1-エトキシカルボニル-β-ヒドロキシ-β-メチル-シクロプロパンプロパノアート90.31 g (0.37 mol)をピリジン182 mlに溶解し、-10℃から-5℃にてチオニルクロリドを滴下した。滴下終了後、同温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を氷水1リットルに注ぎ、ジクロロ

メタンで抽出 (300 ml × 3) した。合わせた有機層を1規定塩酸 (1リットル × 1)、飽和食塩水 (1リットル × 1) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。このジクロロメタン溶液に0℃にて1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン 58 ml を滴下し、室温にて18時間攪拌した。反応
 5 終了後、反応溶液を1規定塩酸 (1リットル × 1)、飽和食塩水 (1リットル × 1) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 溶出部より 56.57 g (68%) 標記化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

- 10 1.01(2H, dd, J=3.91Hz, J=6.84Hz), 1.24(3H, t, J=7.32Hz),
 1.28(3H, t, J=7.32Hz), 1.40(2H, dd, J=3.91Hz, J=6.84Hz),
 2.29(3H, d, J=1.46Hz), 4.13(2H, q, J=7.32Hz), 4.16(2H, q, J=7.32Hz),
 5.78(1H, d, J=0.98Hz).

参考例D-4

- 15 4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-3-ピロリン-2-オン

(E)-エチル 3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-2-ブテ
 ノアート 25.37 g (0.11 mol) を四塩化炭素 300 ml に溶解し、N-
 ブロモスクシンイミド 23.9 g (0.13 mol) 並びに触媒量のアゾビス
 20 イソブチロニトリルを加え、太陽光下5時間加熱還流した。反応終了後、反応溶
 液を濾過し濾液を濃縮した。残留物をエタノール 250 ml に溶解し、炭酸水素
 ナトリウム 18.83 g (0.22 mol) を加え、室温にて (S)-フェニル
 エチルアミン 15.84 ml (0.12 mol) を滴下した。滴下終了後室温に
 て30分攪拌し、4時間加熱還流した。反応終了後溶媒を留去し、残留物に酢酸
 25 エチル 500 ml を加え、水 (500 ml × 1)、1規定塩酸 (500 ml × 2)
 、飽和食塩水 (500 ml × 2) の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥
 した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
 し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より 13.1 g (39%) の標記
 化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 13-1. 15(2H, m), 1. 18(3H, t, $J=6.83\text{Hz}$), 1. 60(3H, d, $J=7.32\text{Hz}$),
 1. 61-1. 64(2H, m), 3. 80(1H, d, $J=19.53\text{Hz}$), 4. 09(2H, q, $J=6.83\text{Hz}$),
 4. 13(1H, d, $J=19.53\text{Hz}$), 5. 56(1H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 5. 85(1H, t, $J=1.47\text{Hz}$),
 5 7. 25-7. 37(5H, m).

参考例D-5

4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニル
エチル]-2-ピロリドン

- 4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニ
 10 ルエチル]-3-ピロリン-2-オン 13. 1 g (43. 8 mmol) をメタノ
 ール 300 ml に溶解し、酸化白金 400 mg を加えて水素雰囲気下にて 18 時
 間攪拌した。反応終了後、反応溶液を濾過し濃縮し、13. 0 g (99%) の標
 記化合物を油状物として得た。

- 本成績体はNMR分析により (4S) : (4R) = 3. 5 : 1 の混合物である
 15 ことが判明した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

0. 63-0. 65 及び 0. 71-0. 73(2H, m), 1. 11-1. 28(5H, m), 1. 51-1. 60(3H, m),
 2. 14-2. 31(1H, m), 2. 43-2. 52[(S)-2H 及び (R)-1H, m], 2. 64-2. 76[(S)-2H, m],
 3. 14[(R)-2H, d, $J=7.81\text{Hz}$], 3. 48[(S)-1H, t, $J=8.79\text{Hz}$], 3. 97-4. 15(2H, m),
 20 5. 49 及び 5. 52(1H, 各 q, $J=5.86\text{Hz}$ 及び 6.84Hz), 7. 14-7. 36(5H, m).

参考例D-6

(4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-
フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン

- 4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェ
 25 ルエチル]-2-ピロリドン 13. 04 g (43. 3 mmol) をベンゼン 50
 0 ml に溶解し、ローソン (Lawesson) 試薬 19. 26 g (47. 6 mmol)
 を加え 1 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残留物をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=3 : 1 溶出部よりジ
 アステレオ混合物を得た。n-ヘキサン：イソプロピルエーテル=1 : 1 にて分

別再結晶し 6. 81 g [62%含有(4S)体換算]の標記化合物を針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

- 0.63(2H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 1.11-1.23(2H, m), 1.14(3H, t, $J=7.32\text{Hz}$),
 5 1.59(3H, d, $J=6.83\text{Hz}$), 2.68(1H, dd, $J=8.79\text{Hz}$, $J=17.48\text{Hz}$),
 2.79(1H, dq, $J=8.30\text{Hz}$), 3.02(1H, dd, $J=7.32\text{Hz}$, $J=11.23\text{Hz}$),
 3.09(1H, dd, $J=8.79\text{Hz}$, $J=17.48\text{Hz}$), 3.76(1H, dd, $J=8.30\text{Hz}$, $J=11.23\text{Hz}$),
 4.01(2H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 6.39(1H, q, $J=6.83\text{Hz}$), 7.30-7.36(5H, m).

参考例 D-7

- 10 (3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)ピロリジン

- (4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン 6.81 g (21 mmol) をエタノール 40 ml に溶解し、ラネーニッケル 21 ml を加え 6 時間加熱還流した。
 15 反応終了後、反応溶液を濾過し、エタノールを留去した。残留物をクロロホルム 400 ml に溶解し 10% アンモニア水 (500 ml \times 2)、0.5 規定塩酸 (500 ml \times 2)、飽和食塩水 (500 ml \times 2) の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン 200 ml に溶解し、クロルギ酸ベンジル 4.57 ml (32 mmol) を滴下した。滴下終了後、
 20 反応溶液を 20 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 溶出部より 3.62 g (54%) の標記化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

- 0.71-0.82(2H, m), 1.19-1.28(2H, m), 1.43-1.59(1H, m), 1.84-1.95(1H, m),
 25 2.73-2.85(1H, m), 2.93(1H, dd, $J=10.25\text{Hz}$, $J=18.55\text{Hz}$), 3.28-3.39(1H, m),
 3.55-3.75(2H, m), 4.09-4.15(2H, m), 5.13(2H, s), 7.28-7.36(5H, m).

参考例 E-1

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジン 1. 27 g (3. 52 mmol) をヨウ化メチル 22 ml、N, N - ジメチルホルムアミド 2 ml の混合溶媒に溶解し、酸化銀 8. 2 g (35. 2 mmol) を加え、封管中で 80 °C で 7 時間加熱した。反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より標記化合物 1. 22 g (93%) を油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

0.55-1.00(4H, m), 1.42, 1.44 及び 1.47(9H, 各 s), 1.50-1.69(1H, m),
 1.80-1.95(1H, m), 2.25-2.55(1H, m), 2.81 及び 2.84(3h, 各 s),
 2.98-3.12(1H, m), 3.24-3.34(1H, m), 3.51-3.65(2H, m), 5.12(2H, s),
 7.30-7.36(5H, m)

参考例 E - 2

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - [1 - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - N - エチル) アミノシクロプロピル] ピロリジン

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジン 1. 04 g (2. 89 mmol) をヨウ化エチル 11. 6 ml、N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml の混合溶媒に溶解し、酸化銀 6. 7 g (28. 9 mmol) を加え、封管中で 80 °C で 4 日間加熱した。反応終了後、反応溶液にジエチルエーテルを加えセライト濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 溶出部より標記化合物 831 mg (74%) を油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

0.5-0.98(4H, m), 1.05-1.18(3H, br s), 1.43 及び 1.46(9H, 各 s),
 1.47-1.61(1H, m), 1.78-1.93(1H, m), 2.34-2.53(1H, m), 2.83-3.43(4H, m),
 3.48-3.62(2H, m), 5.12(2H, s), 7.32-7.36(5H, m)

参考例 E - 3

(3R) - 3 - [1 - (ベンジルオキシアセチル) アミノシクロプロピル] - 1

ーベンジルオキシカルボニルピロリジン

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジン 1.8 g (5.0 mmol) に氷冷下、トリフルオロ酢酸 10 ml を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去後、残留物にテトラヒドロフラン 80 ml 及びトリエチルアミン 3.48 ml (25 mmol) を加え、氷冷下、ベンジルオキシアセチルクロライド 0.86 ml (5.5 mmol) の 20 ml テトラヒドロフラン溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水洗 (100 ml × 1) し、さらに 10% クエン酸 (100 ml × 1)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml × 1)、飽和食塩水 (100 ml × 1) の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗成績体のアミドは直ちに次の反応に用いた。

参考例 E - 4

(3R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - [1 - (N - 2 - ベンジルオキシエチル - N - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノシクロプロピル] ピロリジン

(3R) - 3 - [1 - (ベンジルオキシアセチル) アミノシクロプロピル] - 1 - ベンジルオキシカルボニルピロリジン 5 mmol をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1 mol テトラヒドロフラン溶液を 30 ml (30 mmol) 滴下した。滴下終了後、室温にて 18 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し過剰のボラン-テトラヒドロフラン錯体を分解した。発泡が止んだ所で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 50 ml を加え 4 日間攪拌した。反応溶液のテトラヒドロフラン層を分取し、水層をジエチルエーテル抽出 (100 ml × 3) した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をアセトニトリル 50 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート 1.6 g (7.5 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 溶出部より 1.31 g (53%) の標記化合物を油

状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 48-1.11(4H, m), 1. 21-1. 35(1H, m), 1. 39 及び 1. 47(9H, 各 s),
 1. 79-1. 89(1H, m), 2. 24-2. 69(1H, m), 2. 83-3. 69(8H, m), 4. 47(2H, s),
 5 5. 12(2H, s), 7. 29-7. 36(5H, m).

参考例 E - 5

(3 R) - 1 - [1 - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロプロピル] ピロリジン

- (3 R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - [1 - (N - 2 - ベンジルオ
 10 キシエチル - N - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノシクロプロピル] ピロ
 リジン 772 mg (1. 56 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し、5 % パ
 ラジウム炭素 200 mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しなが
 ら、10 kg/cm² にて36時間水素添加した。反応終了後、5 % パラジウム
 炭素を濾去し、メタノールを留去して標記化合物 413 mg (98 %) を得た。
 15 本成績体は、直ちに置換反応に用いた。

参考例 F - 1

エチル 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロブタンカルボキシラ
 ト

- エチル 水素 1, 1 - シクロブタンジカルボキシラート 1. 72 g (10.
 20 0 mmol) を t e r t - ブタノール (20 ml) に溶解し、ジフェニルリン酸
 アジド 3. 30 g (1. 2 mmol)、トリエチルアミン 1. 67 ml (1. 2
 mmol) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (SiO_2 120 ml, ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1
 → 4 : 1) にて精製し、標記化合物 2. 11 g (87 %) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 28(3H, t), 1. 43(9H, s), 2. 00-2. 04(2H, m), 2. 31(2H, brs), 4. 22(2H, dd).

参考例 F - 2

1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロブタンカルボン酸

エチル 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノシクロブタンカルボキシラ

ート64. 28 g (264 mmol) をメタノール (400 ml) に溶解し、1
規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) を加え、室温で1晩攪拌した。溶媒
を留去し、20%クエン酸水溶液-クロロホルムに分配し、有機層を無水硫酸ナ
トリウムにて乾燥し、溶媒を留去して、標記化合物55. 29 g (97%) を得
5 た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.45(9H, s), 2.02-2.08(2H, m), 2.26(2H, brs), 2.67(2H, brs),
5.20(1H, brs).

参考例F-3

10 エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-β-オキシシクロブタン
プロパノアート

マグネシウム5.0 g (0.21 mol) をエタノール (100.0 ml) に
加え、さらに四塩化炭素 (15.0 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。こ
こに、エチル 水素 マロナートを滴下し、さらに室温で1時間攪拌後、溶媒を
15 留去し、無色泡状物としてマロン酸マグネシウム塩を得た。一方、1-tert-
ブトキシカルボニルアミノシクロブタンカルボン酸55. 29 g (0.26 m
ol) をTHF (450.0 ml) に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾ
ール45. 81 g (0.28 mole) を加え、室温で1.5時間攪拌した。こ
こに、上記のマグネシウム塩のTHF溶液 (450.0 ml) を30分かけて滴
20 下し、さらに室温で2日間攪拌した。溶媒を留去後、10%クエン酸水溶液-酢
酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗
浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去して標記化合物を定量的に得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

25 1.26-1.30(2H, m), 1.43(9H, s), 1.87-2.08(4H, m), 2.66-2.70(2H, m),
3.54(2H, s), 4.20(2H, q), 5.22(1H, brs).

参考例F-4

エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-β-ヒドロキシシクロブ
タンプロパノアート

- エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-β-オキシシクロブタン
 プロパノアート 70. 21 g (257 mmol) をエタノール (500. 0 ml)
) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 4. 86 g (514 mmol) を
 少しずつ加えた。同温で2時間攪拌後、水を加えて、溶媒を留去した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去
 5 して65. 25 g (93%) の標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 28(3H, t), 1. 44(9H, s), 1. 84-2. 57(8H, m), 4. 17(2H, q).

参考例 F-5

- 10 エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブタンプロパノアート
 エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-β-ヒドロキシシクロブ
 タンプロパノアート 65. 25 g (238 mmol) を塩化メチレン (1000
 ml) に溶解し、トリエチルアミン 66. 30 ml (476 mmol) を加えた。
 氷水-食塩冷却下、メタンスルホニルクロリド 23. 93 ml (7. 04 mmol)
 15 1) を滴下し、同温で1時間攪拌した。ここに1, 8-ジアザビシクロ [5, 4
 , 0] ウンデセ-7-エン 78. 25 ml (523. 6 mmol) を滴下し、徐
 々に昇温して室温で5時間攪拌した。10%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗
 浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去して、淡黄色油状物として標
 記化合物 40. 95 g (64%) を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 28(3H, t), 1. 43(9H, s), 1. 91-2. 05(2H, m), 2. 27(4H, brs), 4. 20(2H, q),

5. 88(1H, d, J=15. 6Hz), 7. 16(1H, d, J=15. 6Hz).

参考例 F-6

- 25 エチル 3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-4-
 ニトロブタノアート

エチル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブタンプロパノア
 ト 40. 95 g (152 mmol) をニトロメタン (210. 0 ml) に溶解し、
 テトラメチルグアニジン 57. 2 ml (456 mmol) を加え、室温で2日間攪
 拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲ

ル 1 5 0 0 m l, ヘキサン:酢酸エチル=20:1→3:1)にて精製し、標記化合物 26.60 g (41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 1.26(3H, t), 1.43(9H, s), 1.75-2.22(6H, m), 2.42(1H, dd, $J=15.6, 7.8\text{Hz}$),
 5 2.56(1H, dd, $J=15.6, 4.8\text{Hz}$), 4.12(2H, q), 4.21(1H, dd, $J=14.1, 7.3\text{Hz}$),
 4.45(1H, dd, $J=13.1, 8.3\text{Hz}$), 4.70(1H, brs).

参考例 F-7

4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-2-ピロリドン

- 10 エチル 3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-4-
 ニトロブタノアート 20.6 g (62.5 mmol) をエタノール (500.
 0 ml) に溶解し、ラネーニッケル (R-100) 40.0 ml (水及びエタノ
 ールで洗浄後) を加え、水素ガスをふきこみながら、室温で1晩攪拌した。触媒
 15 を濾去後溶媒を留去した。これをトルエン (200.0 ml) に溶解し、1晩加
 熱還流した。放冷後、溶媒を留去し標記化合物 15.13 g (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 1.43(9H, s), 1.7-2.6(8H, m), 3.1-3.5(3H, m), 4.84(1H, brs),
 6.20(1H, brs).

参考例 F-8

- 20 1-ベンジル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-
 2-ピロリドン

- 4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-2-ピロリ
 ドン 15.13 g (59.5 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30
 0.0 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% オイル サスペン
 25 ジョン) 2.62 g (65.44 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。
 ここに、ベンジルブロミド 7.78 ml (65.44 mmol) を加え、室温で
 一晩攪拌した。原料が残存していたので、水素化ナトリウム 1.19 g (29.
 74 mmol) 及びベンジルブロマイド 3.54 ml (29.74 mmol) を
 追加し、さらに室温で5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エ

チルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 800 ml, 酢酸エチル：ヘキサン = 10 : 1 → 1 : 1 → 2 : 1）にて精製し、標記化合物 5.65 g (28%) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.41(9H, s), 1.69-1.71(1H, m), 1.95-2.19(5H, m),
2.36(1H, dd, $J=17.0, 7.8\text{Hz}$), 2.52(1H, dd, $J=17.0, 9.2\text{Hz}$),
2.95-3.29(3H, m), 4.43(2H, AB-q, $J=14.6\text{Hz}$), 4.77(1H, brs),
7.22-7.34(5H, m).

10 参考例 F-9

4-(1-アミノシクロブチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン・トリフルオロ酢酸塩

1-ベンジル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-2-ピロリドン 5.65 g (16.40 mmol) に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (50.0 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。過剰の試薬を留去し、残渣にトルエンを加え、共沸して、淡黄色油状物として標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.73-2.35(6H, m), 2.55(1H, dd, $J=17.5, 7.3\text{Hz}$),
20 2.72(1H, dd, $J=17.5, 9.7\text{Hz}$), 2.83-2.92(1H, m),
3.33(1H, dd, $J=10.7, 6.3\text{Hz}$), 3.44-3.49(1H, m), 4.43(2H, AB-q, $J=14.6\text{Hz}$),
7.14-7.35(5H, m).

参考例 F-10

1-ベンジル-4-[1-[N'-p-トルエンスルホニル-2-(R)-ピロリジンカルボニル]アミノシクロブチル]-2-ピロリドン (fr. 1) (fr. 2)

4-(1-アミノシクロブチル)-1-ベンジル-2-ピロリドン・トリフルオロ酢酸塩 5.87 g (16.40 mmol) を塩化メチレン (安定剤を除去したもの) 30.0 ml に溶解し、ピリジン 13.26 ml を加えた。氷冷下、

- D-(R)-N-p-トルエンシルホニルプロリン酸クロライド 7.07 g (24.6 mmol) の塩化メチレン溶液 (30.0 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒と過剰のピリジンを留去後、残渣に 1 規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、
- 5 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 kg, 酢酸エチル→酢酸エチル:イソプロピルエーテル = 50:1) にて精製し、(fr. 1) 3.16 g (39%)、(fr. 2) 3.33 g (41%) を得た。

低極性物質 (fr. 1)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
 1.55-2.37(12H, m), 2.45(3H, s), 2.57(1H, dd, $J=17.0, 9.2\text{Hz}$),
 2.90-2.98(1H, m), 3.10-3.17(1H, m), 3.25(1H, t, $J=9.7\text{Hz}$),
 3.36(1H, dd, $J=9.7, 5.8\text{Hz}$), 3.51-3.56(1H, m), 3.85(1H, dd, $J=8.3, 2.9\text{Hz}$),
 4.41(2H, AB-q, $J=14.6\text{Hz}$), 7.22-7.36(7H, m), 7.72(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

- 15 高極性物質 (fr. 2)

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
 1.50-2.44(12H, m), 2.45(3H, s), 2.52(1H, dd, $J=17.0, 9.2\text{Hz}$),
 3.03-3.18(3H, m), 3.36(1H, dd, $J=9.7, 8.3\text{Hz}$), 3.51-3.56(1H, m),
 3.88(1H, dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$), 4.48(2H, AB-q, $J=14.6\text{Hz}$),
 20 7.22-7.36(7H, m), 7.71(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

参考例 F-11

- 1-ベンジル-4-(1-アミノシクロブチル)-2-ピロリドン (fr. 1)
 1-ベンジル-4-[1-[N'-p-トルエンシルホニル-2-(R)-ピロリジンカルボニル]アミノシクロブチル]-2-ピロリドン (fr. 1) 2.
 25 40 g (4.84 mmol) に水 15 ml、濃塩酸 15 ml を加え、2日間、加熱還流した。冷却後、反応液に水 (100 ml) を加え、クロロホルムにて洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にて液性をアルカリとした。クロロホルム (150 ml \times 4) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物 1.01 g (85%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.44(2H, brs), 1.58-1.99(6H, m), 2.30-2.38(1H, m), 2.49-2.56(2H, m),
3.03-3.07(1H, m), 3.28-3.32(1H, m), 4.45(2H, AB-q, J=14.6Hz),
7.22-7.35(5H, m).

5 参考例 F-12

1-ベンジル-4-(1-アミノシクロブチル)-2-ピロリドン (f r. 2)

1-ベンジル-4-[1-[N'-p-トルエンスルホニル-2-(R)-ピロリジンカルボニル]アミノシクロブチル]-2-ピロリドン (f r. 2) 2.
84 g (5.73 mmol) に水 20 ml、濃塩酸 20 ml を加え、2日間加熱
10 還流した。冷却後、反応液に水 100 ml を加え、クロロホルムにて洗浄後、水
酸化ナトリウム水溶液にて液性をアルカリとした。クロロホルム (150 ml ×
4) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を
留去し、標記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

15 1.25(2H, brs), 1.59-1.99(6H, m), 2.30-2.37(1H, m), 2.48-2.58(2H, m),
3.03-3.07(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 4.45(2H, AB-q, J=14.6Hz),
7.22-7.35(5H, m, Ar-H).

参考例 F-13

1-ベンジル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)

20 ピロリジン (f r. 1)

1-ベンジル-4-(1-アミノシクロブチル)-2-ピロリドン (f r. 1)
) 1.01 g (4.13 mmol) をテトラヒドロフラン 150.0 ml に溶解
し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 627 mg (16.52 mmol) を
少しづつ加えた。加熱還流下、12時間攪拌後、氷冷し反応液に少しずつ水 62
25 7 μl、続いて 15%水酸化ナトリウム水溶液 627 μl、さらに水 627 μl
を加え、室温で、30分攪拌後、不溶物を濾別し、溶媒を留去した。得られたシ
ラップにアセトニトリル 50.0 ml を加え、次いでジ-tert-ブチルジカ
ルボナート 1.14 ml (4.96 mmol) を室温にて加え、一晩攪拌した。
溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400メ

ッシュ, 100 ml, 5%メタノール-クロロホルム) にて精製し標記化合物 212 mg (16%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

- 1.45-1.98(15H, m), 2.06-2.20(2H, m), 2.47-2.52(1H, m),
5 2.75-3.01(4H, m), 3.57(2H, s), 5.15(1H, brs), 7.22-7.37(5H, m).

参考例 F-14

1-ベンジル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)
ピロリジン (fr. 2)

- 1-ベンジル-4-(1-アミノシクロブチル)-2-ピロリドン (fr. 2)
10) 1.50 g (6.14 mmol) をテトラヒドロフラン 200.0 ml に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 932 mg (24.56 mmol) を
少しづつ加えた。加熱還流下、12時間攪拌後、氷冷し反応液に少しずつ水 932 μl、続いて15%水酸化ナトリウム水溶液 932 μl、さらに水 932 μl
を加え、室温で30分攪拌後、不溶物を濾別し、溶媒を留去した。得られたシラ
15 ップにアセトニトリル 70.0 ml を加え、次いでジ-tert-ブチルジカル
ボナート 1.69 ml (7.37 mmol) を室温にて加え、一晩攪拌した。
溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400メ
ッシュ, 150 ml, 5%メタノール-クロロホルム) にて精製し標記化合物 5
25 25 mg (26%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

- 1.45-1.96(15H, m), 2.06-2.20(2H, m), 2.47-2.52(1H, m), 2.75-3.01(4H, m),
3.57(2H, s), 4.21(1H, brs), 7.25-7.37(5H, m).

参考例 F-15

3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル) ピロリジン (fr. 1)
25 r. 1)

- 1-ベンジル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)
) ピロリジン (fr. 1) 212 mg (0.65 mmol) をエタノール 20.
0 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 200 mg を加え、水素加圧下 (4 atm)
赤外線ランプにて照射して反応容器を加温しながら、3時間攪拌した。触媒

を濾去後、溶媒を留去し、標記化合物 136 mg (88%) を得た。

参考例 F-16

3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル) ピロリジン (fr. 2)

- 5 1-ベンジル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロブチル) ピロリジン (fr. 2) 525 mg (1.59 mmol) をエタノール 50.0 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 500 mg を加え、水素加圧下 (4 atm) 赤外線ランプにて照射して反応容器を加温しながら、3時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を留去し、標記化合物を定量的に得た。

10 参考例 G-1

1-ベンズヒドリル-3-(p-トルエンシルホニルオキシ) アゼチジン

- 1-ベンズヒドリル-3-ヒドロキシアゼチジン 2.39 g (10 mmol) のピリジン溶液 20 ml にジメチルアミノピリジン 1.46 g (12 mmol) を加え、-40℃にてp-トルエンシルホニルクロリド 12.10 g (11 mmol) を加え、徐々に昇温し室温にて1日攪拌した。水 150 ml を加え、クロロホルム (100 ml × 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (250 ml, 酢酸エチル:ヘキサン = 1:2) にて精製し、標記化合物 2.88 g (73%) を得た。
- 15

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

- 20 2.42(3H, s), 3.02-3.06(2H, m), 3.43-3.47(2H, m), 4.32(1H, s),
4.86-4.89(1H, m), 7.15-7.76(14H, m).

参考例 G-2

ジエチル (1-ベンズヒドリル-3-アゼチジニル) マロナート

- マロン酸ジエチル 17.90 g (111.80 mmol) のテトラヒドロフラン 250 ml 溶液に室温で60%水素化ナトリウム 4.07 g (101.75 mmol) を加え、2時間攪拌した。その後1-ベンズヒドリル-3-(p-トルエンシルホニルオキシ) アゼチジン 20 g (50.82 mmol) のテトラヒドロフラン 90 ml 溶液を加え、1週間加熱還流した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を
- 25

加え、クロロホルム (200 ml × 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400 メッシュ, 450 ml, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3) にて精製し、標記化合物を定量的に得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.89-2.92(2H, m), 2.97-3.05(1H, m),
3.35-3.39(2H, m), 3.64(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 4.14(4H, dd), 4.32(1H, s),
7.14-7.38(10H, m).

参考例 G-3

10 ジエチル (1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) マロナート

ジエチル (1-ベンズヒドリル-3-アゼチジニル) マロナート 3.40 g (8.91 mmol) のジクロロメタン溶液 30 ml にクロルギ酸ベンジル 1.91 ml (13.36 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (250 ml, 3-5% メタノール-ジクロロメタン) にて精製し、標記化合物 2.64 g (84%) を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.25(6H, t), 3.16-3.19(1H, m), 3.62(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.79-3.83(2H, m),
4.16-4.22(4H, m), 5.08(2H, s), 7.31-7.35(5H, m).

参考例 G-4

20 エチル 水素 (1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) マロナート

ジエチル (1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) マロナート 13.43 g (38.33 mmol) のエタノール溶液 130 ml に 1 規定水酸化カリウムのエタノール溶液 38.44 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。溶媒を留去し 10% クエン酸水溶液を加えクロロホルム (200 ml × 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物を定量的に得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.27(3H, t), 3.17-3.22(1H, m), 3.66(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$),
3.83(2H, dd, $J=5.8, 8.7\text{Hz}$), 4.17-4.24(4H, m), 5.09(2H, s),

7.33-7.34(5H, m).

参考例 G-5

エチル 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) アクリレート

- 5 エチル 水素 (1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) マロナート 732 mg (2.28 mmol) のアセトニトリル溶液 70 ml にエッシェンモーサー塩 1.05 g (5.67 mmol) と触媒量の酢酸カリウムを加え、4.5 時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチル 100 ml を加え、10% クエン酸水溶液、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無
- 10 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 569 mg (86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.29(3H, t), 3.60-3.64(1H, m), 3.91-3.95(2H, m), 4.18-4.25(4H, m),

5.09(2H, s), 5.66(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.36(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$),

- 15 7.29-7.36(5H, m).

参考例 G-6

エチル 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) シクロプロパンカルボキシレート

- 20 トリメチルスルホキシニウムヨード 1.27 g (5.76 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 10 ml に 60% 水素化ナトリウム 192 mg (4.80 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。次いでエチル 2-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル) アクリレート 1.39 g (4.80 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 10 ml を加え室温で 4 時間、100℃で 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 200 ml を加え酢酸エチル (100 ml
- 25 $\times 3$) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 ml $\times 2$) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (100 ml, 酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物 536 mg (37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.84(2H, s), 1.20-1.25(5H, m), 3.26-3.28(1H, m), 3.54(2H, brs),
4.05-4.13(4H, m), 5.08(2H, s), 7.32-7.35(5H, m).

参考例 G-7

5 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)シクロプロパンカルボン酸

エチル 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)シクロプロパンカルボキシラート 2.68 g (8.83 mmol) のエタノール溶液 27 ml に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 27 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。溶媒を留去し 10% クエン酸水溶液を加えクロロホルム (50 ml × 3) で抽出し、
10 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物 2.35 g (97%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0.93(2H, s), 1.31(2H, d, J=2.4Hz), 3.24-3.28(1H, m), 3.54(2H, brs),
4.06(2H, brs), 5.08(2H, s), 7.30-7.37(5H, m).

15 参考例 G-8

1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)アゼチジン

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-3-アゼチジニル)シクロプロパンカルボン酸 2.35 g (8.54 mmol) を tert-ブタノール 40 ml に溶解し、ジフェニルリン酸アジド 3.52 g (12.7 mmol)、トリエチルアミン 2.38 ml (17.07 mmol) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 600 ml, ヘキサン:酢酸エチル=2:3) にて精製し、標記化合物 1.84 g (62%) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

0.75(2H, s), 0.83(2H, s), 1.41 (9H, s), 2.82-2.89(1H, m), 3.71(2H, brs),
4.22(2H, t, J=8.7Hz), 5.06(1H, brs), 5.08(2H, s), 7.28-7.34(5H, m).

参考例 G-9

3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)アゼチジン

1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)アゼチジン 1.84 g (5.31 mmol) のエタノール溶液 100 ml に 10%パラジウム炭素 (1.5 g) を加え常圧で室温下、接触水素添加を一晩行った。触媒を濾別後、溶媒を留去し、標記化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.79(2H, brs), 0.87(2H, s), 1.44(9H, s), 1.78(1H, brs), 3.00(1H, brs),

4.01(4H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.29(1H, brs).

参考例 H-1

10 ジメチル 3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタラート

3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタル酸 300 g (1.26 mol) のメタノール溶液に、氷冷下、硫酸 300 ml を加え、反応液を 3 日間還流した。室温まで冷却後、析出した結晶をろ取した。ろ液のメタノールを留去した後、残査に氷水 (2 リットル) を加え、析出した結晶をろ取した。合わせた結晶を水で洗浄後乾燥し、標記化合物 294.86 g を粗精製物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

0.95(6H, s).

参考例 H-2

20 ジメチル 4-ジエトキシカルボニルメチル-3, 5, 6-トリフルオロフタラート

ジメチル 3, 4, 5, 6-テトラフルオロフタラート 286.4 g (1.077 mol) のジメチルホルムアミド 750 ml 溶液に、マロン酸ジエチル 164 ml (1.08 mol) および炭酸カリウム 414.63 g (3 mol) を加え、室温にて 26 時間攪拌した。混合物をろ過後、ろ液を 4 規定塩酸 (1200 ml) に注いだ。エーテル (1 リットル \times 2) で抽出した。有機層を水 (1 リットル \times 2)、飽和食塩水 (1 リットル) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 433.61 g (1.068 mol, 99.2%) を粗精製物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1. 29(6H, t, J=7.5Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, s), 4.28(4H, q, J=7.5Hz),
4.98(1H, s).

参考例H-3

4-カルボキシメチル-3, 5, 6-トリフルオロフタル酸

- 5 ジメチル 4-ジエトキシカルボニルメチル-3, 5, 6-トリフルオロフタ
ラート 433.6 g (1.068 mol) に60%硫酸2リットルを加えて11
0℃で40時間攪拌した。室温に冷却後、水1リットルに注いだ。酢酸エチル (1
リットル×3) で抽出した。有機層を水1リットル、飽和食塩水1リットルで
10 洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 304.35 g
を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ :

3.77(2H, s).

参考例H-4

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル安息香酸

- 15 4-カルボキシメチル-3, 5, 6-トリフルオロフタル酸 304.35 g の
ジメチルスルホキシド (1.5リットル) 溶液にトリエチルアミン (0.5リッ
トル) を加えて140℃で64時間攪拌した。室温に冷却後、ジメチルスルホキ
シドを留去した。残渣に1規定塩酸1リットルを加えエーテル (1リットル×3)
抽出した。有機層を水1リットル、飽和食塩水1リットルで洗浄後、硫酸ナトリ
20 ウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 177.94 g (0.64 mol,
60%) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.29(3H, t, J=1.5Hz), 7.70(1H, dt, J=6.5, 9.5Hz).

参考例H-5

- 25 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロ安息香酸

濃硫酸 120 ml に氷冷下 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル安息香酸 4
3.4 g (0.21 mol) を加え、反応温度が30℃を越えないように発煙硝
酸 (d 1.52) を滴下した。滴下終了後、室温にて1時間攪拌した。反応終了
後、反応溶液を氷 1.5リットルに注ぎ生じた結晶を濾取し、得られた結晶を水

洗 (100 ml × 3) 後、酢酸エチル 500 ml に溶解し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾液をクロロホルム抽出 (300 ml × 4) し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。合わせた有機層を濃縮し 50.3 g (定量的) の標記化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

2.36(3H, t, $J=2.44\text{Hz}$).

参考例 H-6

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイルアセタート

- 10 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロ安息香酸をベンゼン 490 ml に懸濁し室温にてチオニルクロリド 30.4 ml (0.42 mol) を滴下した。滴下終了後、反応溶液を 22 時間加熱還流した。ベンゼンを留去し残留物をベンゼン 200 ml にて 2 回共沸し粗製の 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイルクロリドを得た。マグネシウム 6.13 g (0.25 mol) にエタノール 200 ml を加え、室温にて四塩化炭素 10 ml を滴下し、同温にて 6 時間撹拌した。マグネシウムが溶解したところでジエチルマロナート 44 ml (0.29 mol) のテトラヒドロフラン溶液 150 ml を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、室温にて 2 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し残留物を減圧乾燥した。得られた固体にテトラヒドロフラン 300 ml
- 15 1 を加え、先に得られた酸クロリドのテトラヒドロフラン溶液 150 ml を 1.5 時間かけて滴下した。滴下終了後、反応溶液を室温にて 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に酢酸エチル 400 ml を加え、10% クエン酸 (500 ml × 1)、水 (500 ml × 1)、飽和食塩水 (500 ml × 1) の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。残留物に水 1.5 リットル、p-トルエンスルホン 1.5 g を加え、1.5 時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を放冷し、ベンゼン抽出 (500 ml × 5) した。合わせた有機層を飽和食塩水 500 ml で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン:酢酸エチル = 95:5 溶出部より 37.65 g (44%) の標記化合物を得た。
- 25

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.26 及び 1.34(3H, 各 t, J=7.33Hz), 2.33及び 2.35(3H, 各 t, J=2.44Hz),
3.90(1.35H, s), 4.20及び 4.28(2H, 各 q, J=7.33Hz), 5.48(0.325H, s),
12.34(0.325H, s).

5 参考例H-7

エチル 6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロ
ピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-5-ニトロ-4-オキソキノリン-3
-カルボキシラート

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メチル-6-ニトロベンゾイルアセ
10 タート 16.4 g (53.8 mmol) にオルトギ酸エチル 17.9 ml (107.6 mmol) および無水酢酸 29 ml を加え、100℃にて2時間撹拌した。
溶媒を留去し、残留物をトルエン 200 ml に溶解し、(1R, 2S)-2-フル
オロシクロプロピルアミンのp-トルエンスルホン酸塩 16 g (64.7 mm
ol) を加えた。氷冷下トリエチルアミン 10.87 ml (78 mmol) のト
15 ルエン溶液 30 ml を滴下した。滴下終了後、同温にて2時間撹拌した。反応溶
液に酢酸エチル 200 ml を加え、水 (500 ml × 1)、飽和食塩水 (500
ml × 2) の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去
した。残留物を1, 4-ジオキサン 150 ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリ
ウム 3.23 g (80.7 mmol) を少量づつ加え、室温にて1時間撹拌した。
20 反応終了後、反応溶液を氷冷した0.5規定塩酸に注いだ。生じた結晶を濾取し
水洗 (100 ml × 3) した。得られた結晶をクロロホルム-エタノールより再
結晶し 13.9 g (70%) の標記化合物を得た。

融点: 230-231℃

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

25 1.38(3H, t, J=7.33Hz), 1.35-1.45(1H, m), 1.58-1.70(1H, m),
2.75(3H, d, J=3.42Hz), 3.85-3.93(1H, m), 4.37(2H, q, J=7.33Hz),
4.80-4.83 及び 4.95-4.99(1H, m), 8.57(1H, d, J=2.93Hz).

参考例H-8

エチル 5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシ

クロプロピル] - 1, 4-ジヒドロ-1-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート

- エチル 6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-5-ニトロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート 3.91 g (37.6 mmol) をメタノール-1, 4-ジオキサン=1:1 混合液 1 リットルに懸濁し、ラネーニッケル 200 ml を加え室温にて 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロロホルム 300 ml に溶解しセライト濾過した。濾液を濃縮し 12.5 g (98%) の標記化合物を得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

1.25-1.38(1H, m), 1.39(3H, t, J=7.33Hz), 1.45-1.59(1H, m),
2.46(3H, d, J=2.44Hz), 3.73-3.79(1H, m), 4.38(2H, q, J=7.33Hz),
4.73-4.75 及び 4.88-4.92(1H, m), 6.99(2H, br s), 8.40(1H, d, J=3.42Hz).

元素分析値 C₁₆H₁₃F₃N₂O₅・1/4H₂O として

- 計算値 C 51.28 H 3.63 N 7.47

実測値 C 51.51 H 3.58 N 7.43

参考例 H-9

5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

- エチル 5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート 10.43 g (30.6 mmol) に酢酸 150 ml、濃塩酸 150 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を放冷し、水 700 ml を加えた。生じた結晶を濾取し、水 (100 ml × 2)、エタノール (300 ml × 1)、エーテル (300 ml × 1) の順に洗浄後乾燥して 7.52 g (79%) の標記化合物を得た。

融点: 293-297°C (分解).

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ:

1.31-1.42(1H, m), 1.53-1.68(1H, m), 2.52(3H, s), 4.03-4.10(1H, m),
4.85-4.93 及び 5.05-5.10(1H, m), 8.32(1H, s).

参考例 I - 1

エチル 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンゾイルアセタート

- 5 ペンタフルオロ安息香酸 100 g (0.47 mol)、ベンゼン 900 ml および塩化チオニル 350 ml (4.80 mol) の混合物を 40 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮した。ベンゼン (900 ml × 2) により留去をくり返した後、残渣をエーテル 500 ml に溶解した。マグネシウム 11.5 g (0.47 mol)、エタノール 450 ml および四塩化炭素 20 ml
- 10 の混合物を室温にて 1 時間攪拌後、ジエチル マロナート 71.6 ml (0.47 mol) のエーテル (900 ml) 溶液を滴下し同温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をエーテル 1,500 ml に溶解した。これに上記の酸クロライドを室温にて滴下し、同温で 63 時間攪拌した。反応終了後、反応液を 10% クエン酸次いで水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。
- 15 残渣に水 300 ml および p-トルエンスルホン酸 1.00 g (5.81 mmol) を加え 6 時間加熱還流した後、ベンゼン 2,500 ml を加え水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。減圧蒸留 (10 mmHg、118-120℃) にて精製し、89.7 g (67%) の標記化合物を得た。

20 参考例 I - 2

エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート

- 25 エチル 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンゾイルアセタート 14.4 g (51.0 mmol) のベンゼン (150 ml) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 28.8 ml (204 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去した。残留物にトルエン 120 ml および (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン p-トルエンスルホン酸塩 12.6 g (51.0 mmol) を加え氷冷しトリエチルアミン 8.54 ml

- (61, 2 mmol) のトルエン (39 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液を吸引濾過し、濾液を水 (50 ml × 3) で洗浄後、水層を酢酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物に1, 4-ジオキサン 100 ml を加え氷冷後、60%水素化ナトリウム 2.04 g (51.0 mmol) を加え室温に昇温後2時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸中に反応液を注ぎジクロロメタン (200 ml × 2) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン-イソプロピルエーテルより結晶化した。結晶を濾取しエーテルで十分に洗浄した後、減圧乾燥し 12.6 g (71%) の標記化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

8.46(1H, s), 5.02-4.80(1H, m), 4.37(2H, q, J=7.32Hz), 3.83-3.75(1H, m), 1.75-1.55(2H, m), 1.40(3H, t, J=7.32Hz).

15 参考例 I-3

エチル 5-ベンジルオキシ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート

- エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート 2.35 g (6.77 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液にベンジルアルコール 0.70 ml (6.77 mmol) を加え 0℃ に冷却し、60%水素化ナトリウム 280 mg (6.99 mmol) のトルエン (10 ml) 懸濁液を加え同温で2時間、さらに室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液に10%クエン酸を加えクロロホルム (100 ml × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 [ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] により精製し 1.68 g (57%) の標記化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

8.41(1H, s), 7.62-7.28(5H, m), 5.25 及び 5.19(2H, ABd, J=10.25Hz),
 5.00-4.77(1H, m), 4.39(2H, q, J=7.33Hz), 3.82-3.72(1H, m),
 1.70-1.53(2H, m), 1.39(3H, t, J=7.33Hz).

参考例 I - 4

5 6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボキシラート

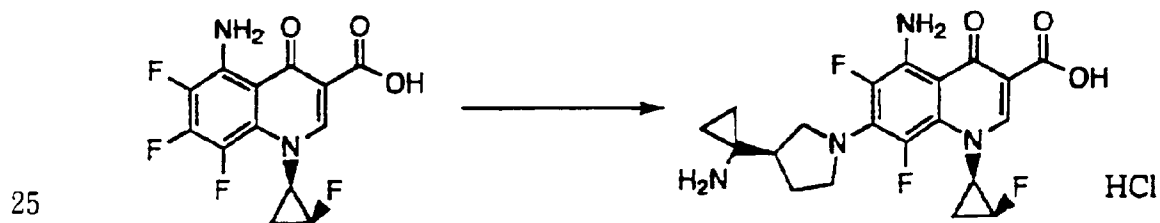
エチル 5-ベンジルオキシ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1.68 g (3.86 mmol) に酢酸-水-硫酸 (8:6:1) 15 ml を加え 100 °C で 1 時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、水 20 ml を加え析出した結晶を濾取し水で十分に洗浄した後、減圧乾燥し 1.04 g (85%) の標記化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

15 13.11(1H, s), 13.10-12.75(1H, br), 8.82(1H, s), 5.09-4.83(1H, m),
 3.99-3.88(1H, m), 1.86-1.69(2H, m).

実施例 10

20 5-アミノ-7-[(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ピロリジニル]-6, 8-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩



1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン 278.8 mg (1.25 mmol) をアセトニトリル 10 ml に懸濁し、5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-[(1R

, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノ
 リン - 3 - カルボン酸 194.8 mg (0.62 mmol) およびトリエチルア
 ミン 0.60 ml (4.30 mmol) を加え、11 時間加熱還流した。溶媒を
 留去後、残渣にクロロホルムを加え、水、10% クエン酸水溶液および飽和食塩
 5 水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシ
 リカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 : 3 : 1
 の下層) で 2 回展開し、黄色油状物と固体の混合物を得た。得られた tert -
 ブチルカルバメート体を塩化ナトリウム - 氷浴で冷却し、トリフルオロ酢酸 (8
 . 0 ml) を滴下した。同温で 20 分間攪拌後、トリフルオロ酢酸を留去し、更
 10 にエーテルを加えデカントすることにより 3 回洗浄した。得られた淡黄褐色粉末
 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、塩酸にて pH 7.4 に調製しクロロホ
 ルム : メタノール (10 : 1) にて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒
 を留去した。残渣にエーテルを加え粉末状とした後、エタノールに溶解し、塩酸
 - ジエチルエーテルを加え室温で攪拌した。溶媒を留去後、エーテルを加えデカ
 15 ントすることにより 3 回洗浄し、得られた黄色固体をエタノールより再結晶し、
 黄色粉末として 55.7 mg (26.2%) の標記化合物を得た。

融点 : 240.0 - 260.0 °C

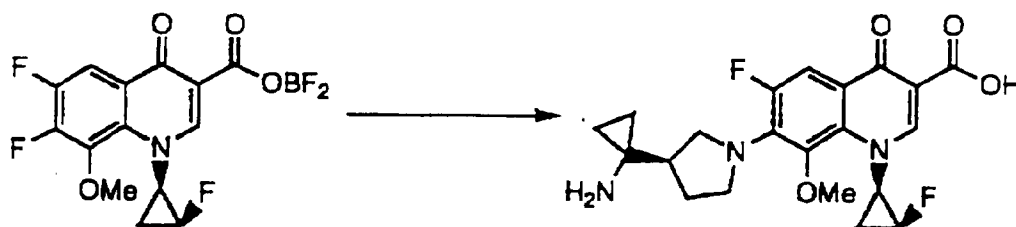
¹H-NMR (D₂O) δ :

0.75-0.95(4H, m), 1.22-1.60(3H, m), 1.86-2.02(1H, m), 2.40-2.62(1H, m),
 20 3.18-3.40(1H, m), 3.40-3.82(4H, m), 4.65-4.98(1H, m), 8.20(1H, s).

実施例 11

7 - [(3 R) - 3 - (1 - アミノシクロプロピル) - 1 - ピロリジニル] - 6
- フルオロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 -
ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸

25



(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン 433 mg (1.2 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 100 mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて2時間水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去した。残留物をジメチルスルホキシド (DMSO) 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.174 ml (1.25 mmol)、6,7-ジフルオロ-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF₂ キレート 217 mg (0.6 mmol) を加え室温にて25時間攪拌した。反応終了後、DMSO を留去し、残留物に水を加え、生じた結晶を濾取し、水洗 (10 ml × 4) した。得られた結晶をメタノール 20 ml、水 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.3 ml を加え4.5時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液に水 50 ml を加えメタノールを留去し、クロロホルム抽出 (50 ml × 2) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物に氷冷下、濃塩酸 10 ml を滴下し、同温にて10分攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とした後、塩酸にて pH 7.4 に調整しクロロホルムで抽出 (100 ml × 5) した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をメタノール-2-プロパノールより再結晶し、標記化合物 181 mg (72%) を得た。

融点: 195-197°C

$[\alpha]_D^{25} = -123.10$, (c=0.515, 1N 水酸化ナトリウム水溶液)

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.60(4H, s), 1.34-1.60(2H, m), 1.71-1.82(1H, m), 1.99-2.07(1H, m),
2.20-2.29(1H, m), 3.46-3.65(2H, m), 3.60(3H, s), 3.69-3.78(1H, m),
3.98-4.07(1H, m), 4.93-4.96 及び 5.12-5.15(1H, m),
7.60(1H, d, J=13.67Hz), 8.43(1H, d, J=2.93Hz).

元素分析値 C₂₁H₂₃F₂N₃O₄ として

計算値 C 60.14 H 5.53 N 10.02

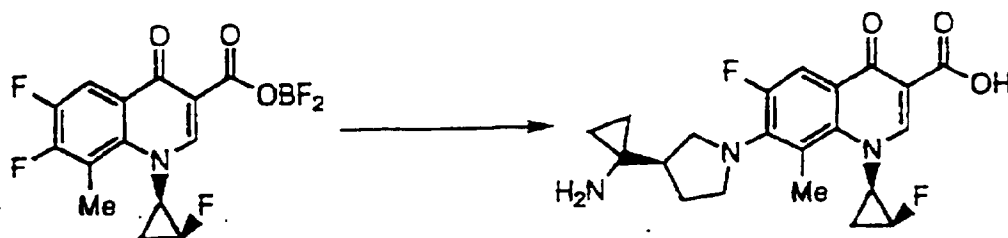
実測値 C 60.02 H 5.45 N 9.92

実施例 12

7-[(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5

10



15

20

25

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン 322 mg (0.89 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 100 mg を加え、赤外ランプ照射して反応容器を加温しながら、常圧にて2時間水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去した。残留物をスルホラン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.124 ml (0.89 mmol)、6, 7-ジフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF₂ キレート 172 mg (0.5 mmol) を加え室温にて6日間攪拌した。反応終了後、反応溶液に酢酸エチル：ジエチルエーテル=1：1の溶液 100 ml を加え10%クエン酸洗浄 (100 ml × 2) 後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をメタノール 50 ml と水 10 ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 1 ml を加え4時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、ジエチルエーテル 100 ml を加え10%クエン酸洗浄 (100 ml × 3) した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム=1：9) に付し、かきとったシリカゲルをメタノール：クロロホルム=1：9にて抽出した。得られた化合物に氷冷下、濃塩酸 10 ml を滴下し、同温にて30分攪拌した。反応終了後

、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩酸にてpH 7.4に調整し、クロロホルム抽出(100ml×4)した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物を2-プロパノールより再結晶し、標記化合物81mg(40%)を得た。

5 融点: 195-197℃

[α]_D²⁵ = -320.00, (c=0.270, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.58(4H, s), 1.21-1.38(1H, m), 1.60-1.82(2H, m), 2.01-2.07(1H, m),
2.22-2.32(1H, m), 2.53(3H, s), 3.38-3.43(2H, m), 3.52-3.59(1H, m),
10 3.75-3.83(1H, m), 4.10-4.14(1H, m), 4.93-4.96 及び 5.09-5.14(1H, m),
7.71(1H, d, J=14.16Hz), 8.45(1H, d, J=2.44Hz).

元素分析値 C₂₁H₂₃F₂N₃O₃として

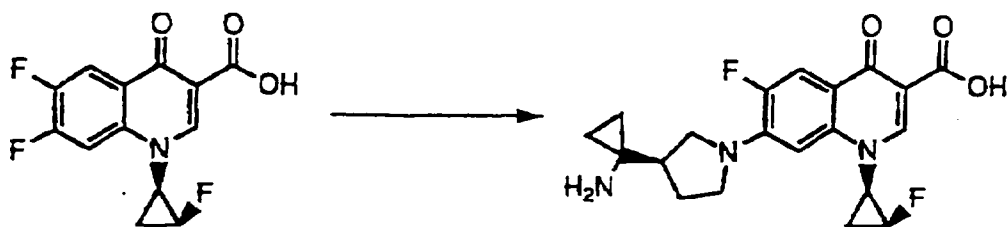
計算値 C 62.52 H 5.75 N 10.42

実測値 C 62.48 H 5.78 N 10.25

15 実施例13

7-[(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

20



25

(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン322mg(0.89mmol)をメタノール10mlに溶解し、5%パラジウム炭素100mgを加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて2時間水素添加した。反応終

了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去した。残留物をアセトニ
トリル5mlに溶解し、トリエチルアミン0.5ml、6,7-ジフルオロー
〔(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル〕-1,4-ジヒドロ-4-オキ
ソキノリン-3-カルボン酸113mg(0.4mmol)を加え18時間加熱
5 還流した。反応終了後、反応溶液を放冷し、生じた結晶を濾取した。得られた結
晶に氷冷下、濃塩酸5mlを滴下し、同温にて30分攪拌した。反応終了後、水
酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩酸にてpH7.4に調整し、クロ
ロホルム抽出(50ml×3)した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥
後、溶媒を留去した。残留物をアンモニア水-エタノールより再結晶し、標記化
10 合物120mg(77%)を得た。

融点: 240-242℃

$[\alpha]_D^{25} = -32.30$, (c=0.260, 0.1N水酸化ナトリウム水溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.57(4H, s), 1.68-1.83(3H, m), 2.01-2.10(1H, m), 2.19-2.25(1H, m),
15 3.29-3.35(1H, m), 3.48-3.65(4H, m), 5.12-5.17 及び 5.28-5.33(1H, m),
6.80(1H, d, J=7.32Hz), 7.76(1H, d, J=15.13Hz), 8.39(1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ として

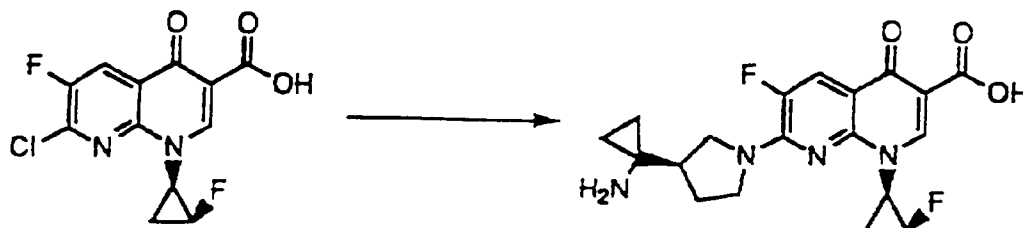
計算値 C 61.69 H 5.44 N 10.79

実測値 C 60.64 H 5.27 N 10.59

20 実施例14

7-〔(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ピロリジニル〕-6
-フルオロー-1-〔(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル〕-1,4-
ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

25



(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン 180 mg (0.5 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 100 mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて 2 時間水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去した。残留物をアセトニトリル 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.5 ml、7-クロロ-6-フルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 144 mg (0.48 mmol) を加え 1 時間加熱還流後、室温にて 18 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を放冷し、生じた結晶を濾取した。得られた結晶に氷冷下、濃塩酸 5 ml を滴下し、同温にて 30 分攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とした後、塩酸にて pH 7.4 に調整し、クロロホルム抽出 (50 ml × 3) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をアンモニア水-エタノールより再結晶し、標記化合物 79 mg (42%) を得た。

融点: 232-234 °C

$[\alpha]_D^{25} = 58.33$, (c=0.120, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.58(4H, s), 1.60-1.87(3H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.20-2.31(1H, m),
3.48-3.79(3H, m), 3.95-4.07(2H, m), 5.02-5.09 及び 5.19-5.23(1H, m),
7.85(1H, d, J=13.19Hz), 8.37(1H, s).

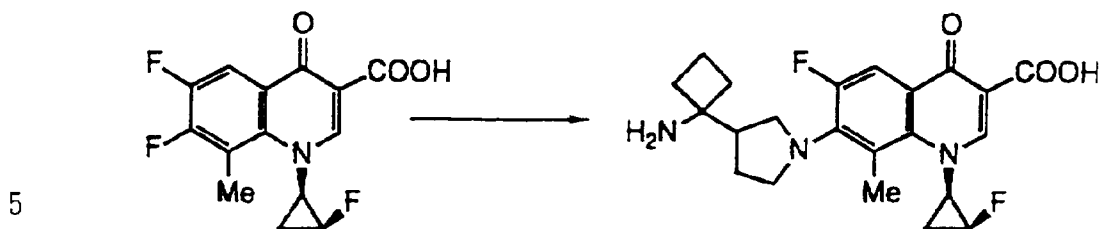
元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 C 58.46 H 5.16 N 14.35

実測値 C 59.39 H 4.97 N 14.27

実施例 15

7-[3-(1-アミノシクロブチル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (fr. 2)



6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]
 -1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF_3
 10 キレート (446 mg, 1.30 mmol) のスルホラン (6 ml) 溶液に 3-
 (1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロブチル) ピロリジン (fr. 2)
 (530 mg, 2.20 mmol)、トリエチルアミン (0.54 ml) を加え
 室温で12日間攪拌した。トリエチルアミンを留去後、残査に水 (10 ml) を
 加え室温で30分間攪拌した。析出した結晶を水洗後濾取し、これをメタノール
 15 : 水 = 9 : 1 の混合溶媒 (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4 ml) を
 加え3時間加熱還流した。溶媒を留去し残査にクロロホルム (50 ml) を加え
 10%クエン酸 (20 ml \times 2) で洗浄後硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を留
 去した。残査に濃塩酸 (5 ml) を加え室温で2時間攪拌後、反応液をクロロホ
 ルム (5 ml \times 2) で洗浄した。20%水酸化ナトリウム水溶液で pH 7.3 と
 20 しクロロホルム (30 ml \times 3) で抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を
 留去した。残査をプレパラティブ TLC (クロロホルム : メタノール : 水 = 7 :
 3 : 1 の下層で展開) で分離精製し、エタノールから再結晶して標記化合物を 2
 20 mg (41%) 得た。

融点 : 140 - 143°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1 NaOD) δ :

1.06-1.21(1H, m), 1.55-1.71(3H, m), 1.81-1.85(3H, m), 1.91-2.08(3H, m),
 2.33-2.48(4H, m), 3.17-3.24(2H, m), 3.44-3.48(1H, m), 3.67-3.68(1H, m),
 4.02-4.05(1H, m), 7.64(1H, d, $J=14.16\text{Hz}$), 8.44(1H, s).

$[\alpha]_D^{23} = -318.47$, ($c=0.184$, メタノール/クロロホルム = 2/1)

元素分析 $C_{19}H_{19}N_4O_3F_3 \cdot 1/4H_2O$ として

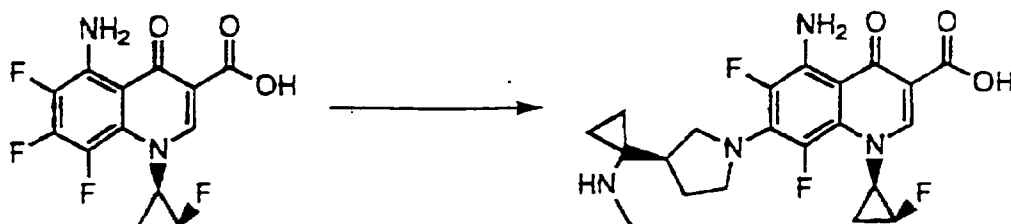
計算値 C 60.68 H 6.25 N 9.65

実測値 C 60.41 H 6.20 N 9.58

実施例 16

- 5 5-アミノ-6, 8-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロ
プロピル]-1, 4-ジヒドロ-7-[(3R)-(1-メチルアミノシクロプロ
ピル)-1-ピロリジニル]-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

10



- 15 (3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-(N-tert-ブト
キシカルボニル-N-メチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン 310 mg (
0.83 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 200
mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて1時間
水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去し
20 た。残留物をアセトニトリル 10 ml に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5.
4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU) 1.24 ml、5-アミノ-6, 7, 8-
トリフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-
ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 190 mg (0.6 mmol)
を加え18時間加熱還流した。反応終了後、アセトニトリルを留去し、クロロホルム
25 200 ml を加え10%クエン酸で洗浄 (100 ml × 1) した。有機層を
硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマト
グラフィー (メタノール: クロロホルム = 5 : 95) で2回展開し、かきとった
シリカゲルをメタノール: クロロホルム = 1 : 9 にて抽出した。得られた化合物
に氷冷下、濃塩酸 5 ml を滴下し、10分間攪拌した。反応終了後、水酸化ナト

リウム水溶液にてpH 12とした後、塩酸にてpH 7.4に調整し、クロロホルムで抽出(50ml×3)した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をアンモニア水-2-プロパノールより再結晶し、標記化合物96mg(37%)を得た。

5 融点: 180-181°C

$[\alpha]_D^{25} = -242.26$, (c=0.265, 1N 水酸化ナトリウム水溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.54-0.65(4H, m), 1.37-1.64(3H, m), 1.88-1.98(1H, m), 2.33(3H, s),
2.75-2.87(1H, m), 3.29-3.48(1H, m), 3.51-3.64(2H, m), 3.71-3.83(2H, m),
10 4.80-4.91 及び 5.03-5.07(1H, m), 8.18(1H, s).

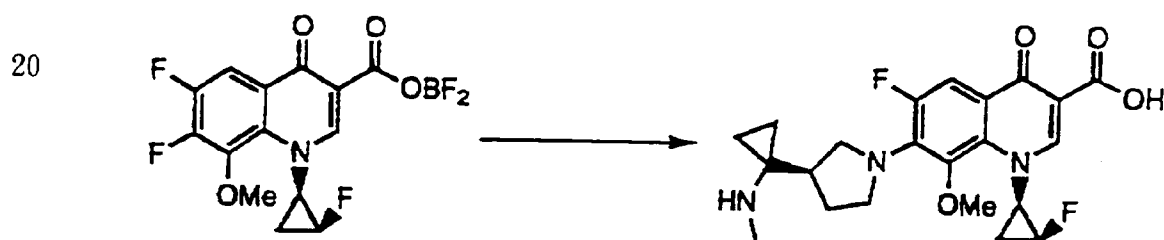
元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 C 56.63 H 5.43 N 12.58

実測値 C 56.57 H 5.31 N 12.44

実施例17

15 6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-[(3R)-3-(1-メチルアミノシクロプロピル)-1-ピロリジニル]-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



25 (3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン449mg(1.2mmol)をメタノール10mlに溶解し、5%パラジウム炭素100mgを加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて1時間水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去した。

残留物をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.174
 ml (1.25 mmol)、6,7-ジフルオロ-[(1R,2S)-2-フル
 オロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン
 -3-カルボン酸 BF₂ キレート 217 mg (0.6 mmol) を加え室温にて
 5 5 時間攪拌した。反応終了後、ジメチルスルホキシドを留去し、残留物に水を加
 え、生じた結晶を濾取し、水洗 (10 ml × 3) した。得られた結晶をメタノー
 ル 20 ml と水 5 ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 0.3 ml を加え
 15.5 時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し。反応溶液に水 5
 0 ml を加えクロロホルムで抽出 (20 ml × 2) した。合わせた有機層を 10
 10 %クエン酸洗浄 (100 ml × 2) し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去
 した。残留物に氷冷下、濃塩酸 5 ml を滴下し、同温にて 10 分攪拌した。反応
 終了後、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とした後、塩酸にて pH 7.4 に
 調整しクロロホルムで抽出 (50 ml × 5) した。合わせた有機層を硫酸ナトリ
 ウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をメタノール-エタノールより再結晶
 15 し、標記化合物 215 mg (83%) を得た。

融点: 208-209 °C

[α]_D²⁵ = -123.42, (c=0.525, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ:

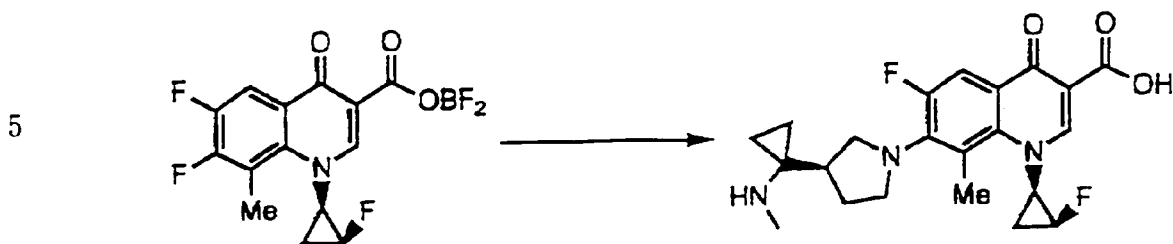
0.53-0.69(4H, m), 1.32-1.59(3H, m), 1.91-2.02(1H, m), 2.34(3H, s),
 20 2.85-2.95(1H, m), 3.29-3.38(1H, m), 3.51-3.62(2H, m), 3.57(3H, s),
 3.70-3.79(1H, m), 3.98-4.07(1H, m), 4.95-4.98 及び 5.09-5.13(1H, m),
 7.66(1H, d, J=14.23Hz), 8.39(1H, d, J=2.93).

元素分析値 C₂₂H₂₅F₂N₃O₄として

計算値	C	60.96	H	5.81	N	9.69
25 実測値	C	60.79	H	5.73	N	9.55

実施例 18

6-フルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-
ジヒドロ-8-メチル-7-[(3R)-3-(1-メチルアミノシクロプロ
ピル)-1-ピロリジニル]-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン 749 mg (2.0 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 200 mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて1時間水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留去した。残留物をスルホラン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.279 ml (2.0 mmol)、6,7-ジフルオロ-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF₂ キレート 345 mg (1.0 mmol) を加え室温にて1日間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水 50 ml を加え生じた結晶を濾取し、水洗 (10 ml × 2) した。得られた結晶をメタノール 32 ml、水 8 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.5 ml を加え18時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、クロロホルム 200 ml を加え10%クエン酸で洗浄 (100 ml × 1) した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:9) に付し、かきとったシリカゲルをメタノール:クロロホルム=1:9にて抽出した。得られた化合物に氷冷下、濃塩酸 5 ml を滴下し、同温にて30分攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩酸にてpH 7.4に調整し、クロロホルムで抽出 (100 ml × 3) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をメタノール-エタノールより再結晶し、標記化合物 124 mg (30%) を得た。

融点：211-212℃

$[\alpha]_D^{25} = -330.18$, (c=0.275, メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.51-0.67(4H, m), 1.20-1.35(1H, m), 1.43-1.68(2H, m),
 1.94-2.02(1H, m), 2.32(3H, s), 2.46(3H, s), 2.89-2.98(1H, m),
 3.30-3.42(3H, m), 3.75-3.83(1H, m), 4.05-4.13(1H, m),
 4.90-4.93 及び 5.03-5.10(1H, m), 7.66(1H, d, J=14.65Hz),
 8.41(1H, d, J=3.42Hz).

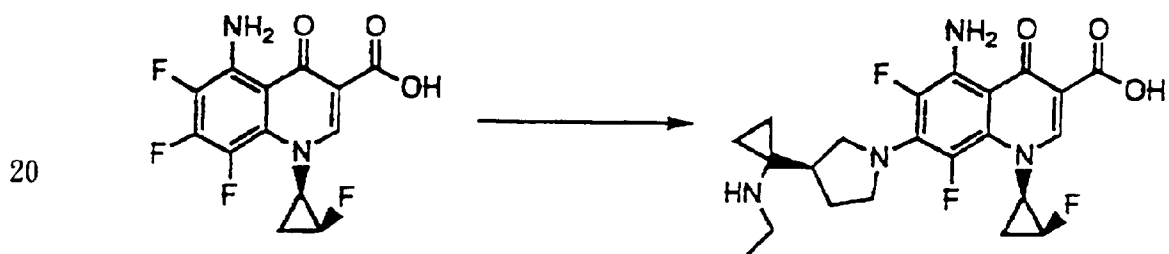
元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 C 63.30 H 6.04 N 10.07

実測値 C 62.97 H 6.25 N 9.91

実施例 19

5-アミノ-7-[(3R)-3-(1-エチルアミノシクロプロピル)-1-
 ピロリジニル]-6, 8-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシ
 クロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-(N-tert-ブト
 キシカルボニル-N-エチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン 414 mg (
 1.07 mmol) をメタノール 15 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 200
 mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて1.5
 時間水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、メタノールを留
 去した。残留物をアセトニトリル 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 1 ml、
 5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシク

ロプロピル] - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 225
 mg (0.71 mmol) を加え 18 時間加熱還流した。反応終了後、アセトニ
 トリルを留去し、クロロホルム 100 ml を加え 10% クエン酸で洗浄 (100
 ml × 1) した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物
 に氷冷下、濃塩酸 5 ml を滴下し 1 時間攪拌した。反応終了後、水 10 ml を加
 えジクロロメタンで洗浄 (15 ml × 1) した。水層を水酸化ナトリウム水溶液
 にて pH 12 とした後、塩酸にて pH 7.4 に調整し、クロロホルムで抽出 (5
 0 ml × 3) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し
 した。残留物をアンモニア水-2-プロパノールより再結晶し、標記化合物 243
 mg (76%) を得た。

融点: 151-152°C

$[\alpha]_D^{25} = -116.82$, (c=0.315, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.51-0.69(4H, m), 1.04(3H, t, J=7.32Hz), 1.37-1.62(3H, m),

1.92-1.99(1H, m), 2.71(2H, q, J=7.32Hz), 2.78-2.88(1H, m),

3.30-3.39(1H, m), 3.53-3.64(2H, m), 3.72-3.85(2H, m),

4.85-4.92 及び 5.03-5.07(1H, m), 8.19(1H, s).

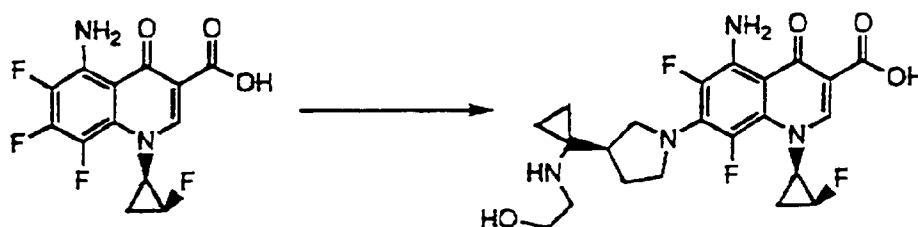
元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 58.08 H 5.65 N 12.31

実測値 C 58.23 H 5.89 N 11.98

実施例 20

5-アミノ-6, 8-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロ
プロピル]-1, 4-ジヒドロ-7-[(3R)-3-[1-(2-ヒドロキシ
エチル)アミノシクロプロピル]-1-ピロリジニル]-4-オキソキノリン-
3-カルボン酸



(3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-[1-[N-(2-ベンジル
 オキシエチル)-N-tert-ブトキシカルボニル]アミノシクロプロピル]
 ピロリジン 332 mg (0.67 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し、5
 %パラジウム炭素 100 mg を加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温し
 5 ながら、7 kg/cm² にて 24 時間水素添加した。反応終了後、5 %パラジウ
 ム炭素を濾去し、メタノールを留去した。残留物をアセトニトリル 10 ml に溶
 解し、トリエチルアミン 1 ml、5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-[(
 1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ
 キノリン-3-カルボン酸 177 mg (0.56 mmol) を加え 23 時間加熱
 10 還流した。反応終了後、アセトニトリルを留去し、クロロホルム 100 ml を加
 え 10 %クエン酸で洗浄 (100 ml × 1) した。有機層を硫酸ナトリウムにて
 乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノ
 ール:クロロホルム=1:9) に付し、かきとったシリカゲルをメタノール:ク
 ロロホルム=1:9 にて抽出した。得られた化合物に氷冷下、濃塩酸 10 ml を
 15 滴下し、30 分攪拌した。反応終了後、反応溶液をジクロロメタンで洗浄 (10
 ml × 2) した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とした後、塩酸に
 て pH 7.4 に調整し、クロロホルムで抽出 (100 ml × 3) した。合わせた
 有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をアンモニア水-
 エタノールより再結晶し、標記化合物 97 mg (36 %) を得た。

20 融点: 198-200 °C

[α]_D^{22.5} = -141.49, (c=0.335, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ:

0.58-0.66(4H, m), 1.45-1.60(3H, m), 1.92-1.97(1H, m), 2.82-2.88(3H, m),
 3.31-3.38(1H, m), 3.55-3.69(4H, m), 3.75-3.83(2H, m),

25 4.85-4.92 及び 5.03-5.08(1H, m), 8.19(1H, s).

元素分析値 C₂₂H₂₃F₃N₄O₄•1/4H₂O として

計算値 C 56.11 H 5.46 N 11.90

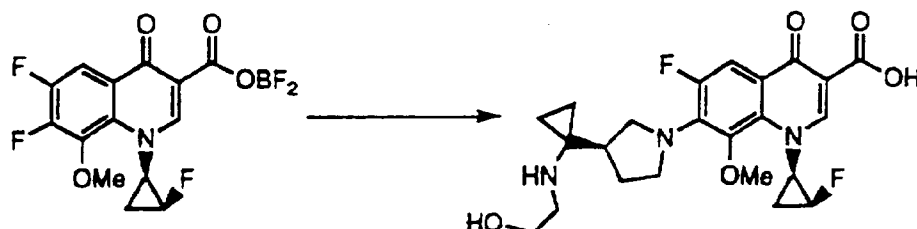
実測値 C 56.38 H 5.37 N 11.75

実施例 21

6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-7-[(3R)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)アミノシクロプロピル]-1-ピロリジニル]-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5

10



15

20

25

(3R)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン 210 mg (0.78 mmol) をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.109 ml (0.78 mmol)、6, 7-ジフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF₂ キレート 231 mg (0.64 mmol) を加え室温にて 20 時間攪拌した。反応終了後、ジメチルスルホキシドを留去し、残留物に水を加え、生じた結晶を濾取し、水洗 (10 ml × 2) した。得られた結晶をメタノール 16 ml、水 4 ml に溶解し、トリエチルアミン 1 ml を加え 3 時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、クロロホルム 100 ml を加え、10% クエン酸で洗浄 (100 ml × 2) した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 1: 9) に付し、かきとったシリカゲルをメタノール: クロロホルム = 1: 9 にて抽出した。得られた化合物に氷冷下、濃塩酸 5 ml を滴下し、同温にて 30 分攪拌した。反応終了後、反応溶液をジクロロメタンで洗浄 (20 ml × 1) した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とした後、塩酸にて pH 7.4 に調整し、クロロホルムで抽出 (50 ml × 3) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をアンモニア水-2-プロパノールより再結晶し、標記化合物 1

20 mg (40%) を得た。

融点: 153-155°C

$[\alpha]_D^{25.4} = -106.66$, (c=0.270, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

- 5 0.55-0.67(4H, m), 1.33-1.43(1H, m), 1.48-1.62(2H, m), 1.94-2.04(1H, m),
 2.82-2.94(3H, m), 3.29-3.36(1H, m), 3.51-3.61(2H, m), 3.57(3H, s),
 3.66(2H, t, J=5.86Hz), 3.66-3.78(1H, m), 3.98-4.05(1H, m),
 4.91-4.95 及び 5.07-5.11(1H, m), 7.65(1H, d, J=14.16Hz),
 8.39(1H, d, J=2.93Hz).

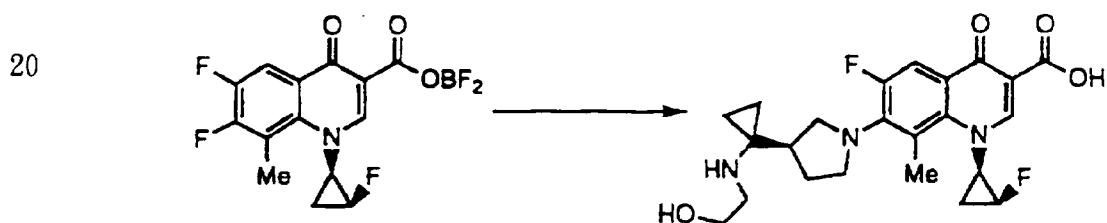
10 元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ として

計算値 C 59.60 H 5.87 N 9.07

実測値 C 59.34 H 6.03 N 8.84

実施例 22

15 6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-7-[(3R)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)アミノシクロプロピル]-1-ピロリジニル]-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



25 (3R)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン 203 mg (0.74 mmol) をスルホラン 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.082 ml (0.6 mmol)、6,7-ジフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 BF_2 キレート 206 mg (0.6 mmol)

を加え室温にて7日間攪拌した。反応終了後、反応溶液にクロロホルム100mlを加え、10%クエン酸で洗浄(100ml×1)した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をメタノール16ml、水4mlに溶解し、トリエチルアミン1mlを加え3時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、クロロホルム100mlを加え、10%クエン酸で洗浄(100ml×1)した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:9)に付し、かきとったシリカゲルをメタノール:クロロホルム=1:9にて抽出した。得られた化合物に氷冷下、濃塩酸2mlを滴下し、同温にて30分攪拌した。反応終了後、反応溶液をジクロロメタンで洗浄(20ml×1)した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてpH1.2とした後、塩酸にてpH7.4に調整しクロロホルムで抽出(50ml×3)した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をアンモニア水-エタノールより再結晶し、標記化合物63mg(23%)を得た。

15 融点: 168-170°C

[α]_D²⁵ = -236.47, (c=0.170, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ :

0.55-0.67(4H, m), 1.18-1.25(1H, m), 1.42-1.69(2H, m), 1.92-1.99(1H, m),
2.43(3H, s), 2.82-2.94(3H, m), 3.22-3.34(3H, m), 3.65(2H, t, J=5.86Hz),
20 3.69-3.79(1H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.90-4.95 及び 5.07-5.11(1H, m),
7.65(1H, d, J=14.16Hz), 8.43(1H, d, J=2.93Hz).

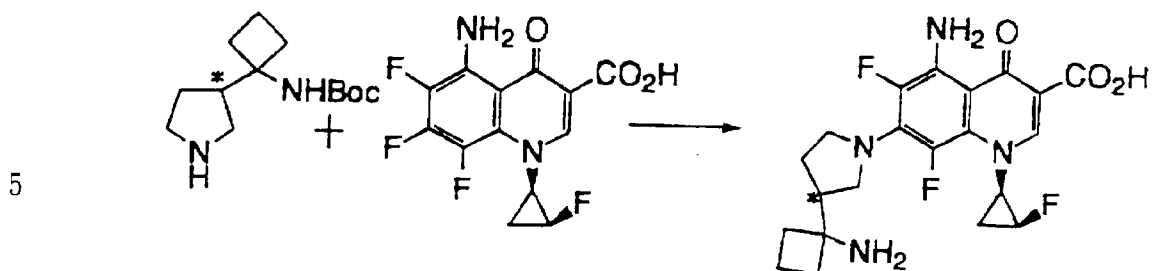
元素分析値 C₂₃H₂₇F₂N₃O₄として

計算値 C 61.74 H 6.08 N 9.39

実測値 C 61.68 H 6.19 N 9.31

25 実施例23

5-アミノ-7-[3-(1-アミノシクロブチル)-1-ピロリジニル]-6
, 8-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1
, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(fr. 1)



3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン
(fr. 1) 136 mg (0.57 mmol) をアセトニトリル (10.0 ml)
10) に懸濁し、5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 120 mg (0.38 mmol) およびトリエチルアミン 0.79 ml (3.79 mmol) を加え、一晚加熱還流した。溶媒を留去後、残渣にクロロホルムを加え、水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。そこに濃塩酸 2 ml を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に水 10 ml を加え、クロロホルムで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を2-プロパノールより再結晶し、黄色固体として標記化合物 29 mg (15%) を得た。

20 融点: 181-183°C (分解)

¹H-NMR (0.1N-NaOD) δ:

1.53-1.72(4H, m), 1.81-1.91(3H, m), 1.98-2.13(3H, m), 2.25-2.33(1H, m),
3.42-3.60(3H, m), 3.68-3.80(2H, m), 4.81-5.03(1H, m), 8.25(1H, s).

元素分析値 C₂₁H₂₃F₃N₄O₃•1/4H₂O として

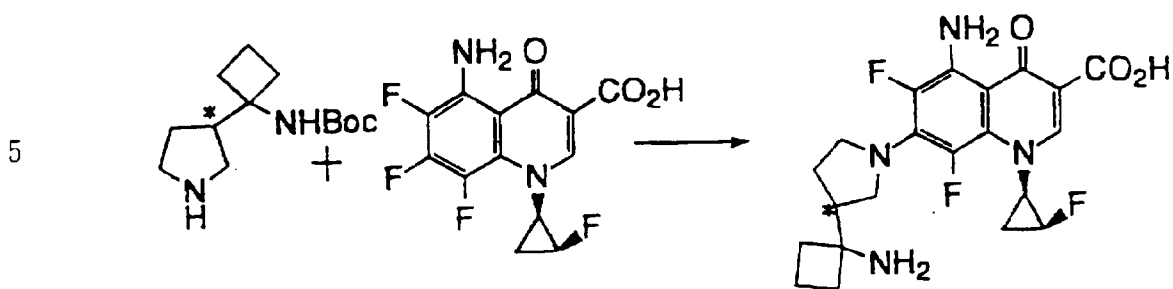
25 計算値 C 57.20 H 5.37 N 12.71

実測値 C 57.09 H 5.34 N 12.38

実施例 24

5-アミノ-7-[3-(1-アミノシクロプロチル)-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1

, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (f r. 2)



3-(1-tert-butoxycarbonylamino-2-methylcyclopropyl)ピロリジン
 10 (f r. 2) 242 mg (1.00 mmol) をアセトニトリル 10.0 ml に
 懸濁し、5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-[(1R,2S)-2-フル
 オロシクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン
 酸 212 mg (0.67 mmol) およびトリエチルアミン 1.40 ml (6.
 70 mmol) を加え、一晚加熱還流した。溶媒を留去後、残渣にクロロホルム
 15 を加え、水、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸
 ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。そこに濃塩酸 2 ml を加え室温にて 2
 時間撹拌した。反応液に水 10 ml を加え、クロロホルムで洗浄後、水酸化ナト
 リウム水溶液にて中和した。クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、
 溶媒を留去した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、黄
 20 色固体として標記化合物 292 mg (37%) を得た。

融点: 133-139°C

¹H-NMR (0.1N-NaOD) δ:

1.46-1.68(4H, m), 1.81-1.86(3H, m), 1.94-1.99(1H, m), 2.05-2.10(2H, m),
 2.27-2.31(1H, m), 3.47-3.54(3H, m), 3.67-3.71(2H, m), 3.86-5.02(1H, m),
 25 8.19(1H, s).

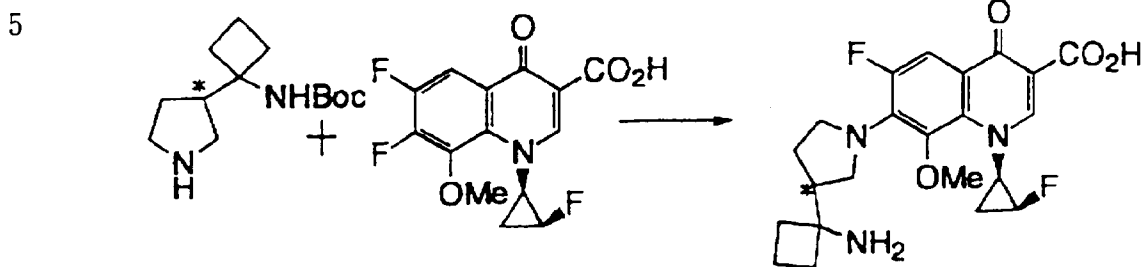
元素分析値 C₂₁H₂₃F₃N₄O₃・H₂O として

計算値 C 55.50 H 5.54 N 12.33

実測値 C 55.76 H 5.33 N 11.85

実施例 25

7 - [3 - (1 - アミノシクロブチル) - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフル
 オロ - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒド
 ロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (f r. 2)



10

3 - (1 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジン
 (f r. 2) 215 mg (0.89 mmol) をジメチルスルホキシド 2.0 ml
 に懸濁し、6, 7, 8 - トリフルオロ - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシク
 ロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 215
 15 mg (0.60 mmol) およびトリエチルアミン 249 μ l (1.80 mmol)
 を加え、室温にて一晩攪拌した。トリエチルアミンを留去後、水を加え、折
 出物を濾過した。それを 90% メタノール水溶液 10 ml に溶解し、トリエチル
 アミン 2 ml を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣にクロロホルム
 を加え、10% クエン酸水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸ナ
 20 トリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。そこに濃塩酸 2 ml を加え室温にて 2 時
 間攪拌した。反応液に水 10 ml を加え、クロロホルムで洗浄後、水酸化ナトリ
 ウム水溶液にて中和した。クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶
 媒を留去した。残渣をエタノール - ジイソプロピルエーテルより再結晶し、黄色
 固体として標記化合物 71 mg (27%) を得た。

25 融点: 123 - 139 $^{\circ}$ C.

$^1\text{H-NMR}$ (0.1N-NaOD) δ :

1.33-1.40(1H, m), 1.50-1.60(1H, m), 1.68-1.79(2H, m), 1.86-1.88(3H, m),
 2.03-2.07(1H, m), 2.14(2H, brs), 2.40-2.49(1H, m), 3.50-3.52(3H, m),
 3.56(3H, s), 3.67-3.71(1H, m), 3.98-4.03(1H, m), 7.66(1H, d, J=14.6Hz),

8.42(1H, 2s).

元素分析値 $C_{22}H_{25}F_2N_3O_4 \cdot 3/4H_2O$ として

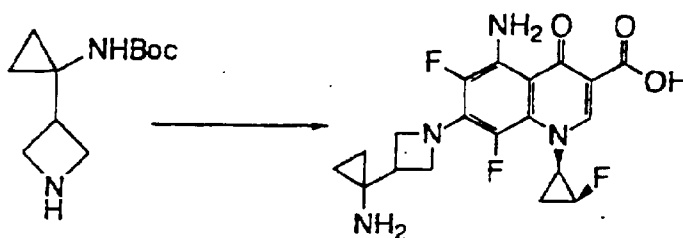
計算値 C 50.12 H 5.98 N 9.40

実測値 C 58.94 H 5.70 N 9.13

5 実施例 26

5-アミノ-7-[3-(1-アミノシクロプロピル)-1-アゼチジニル]-
6, 8-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-
1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

10



15

3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)アゼチジン
 212 mg (1.00 mmol) をアセトニトリル 10.0 ml に懸濁し、5-
 アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシク
 ロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 210
 20 mg (0.66 mmol) およびトリエチルアミン 0.92 ml (6.60 mm
 ol) を加え、22 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣にクロロホルムを加
 え、10%クエン酸水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を
 留去した。そこに濃塩酸 2 ml を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液を水酸化
 ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥
 25 後、溶媒を留去した。残渣をプレパラティブ T. L. C. にて精製 (クロロホル
 ム:メタノール:水=7:3:1の下層により展開) し、濃アンモニア水-エタ
 ノールより再結晶し、水、ジエチルエーテルの順にて洗浄後、黄色固体として標
 記化合物 108 mg (40%) を得た。

融点: 188-191°C (分解)

[α]_D²⁵=36.44, (C=0.225, 1N 水酸化ナトリウム水溶液)

¹H-NMR (0.1N-NaOD) δ :

0.58(4H, 2s), 1.54-1.61(2H, m), 2.84-2.87(1H, m), 3.78(1H, m),
3.99(2H, m), 4.32(2H, m), 8.1(1H, s).

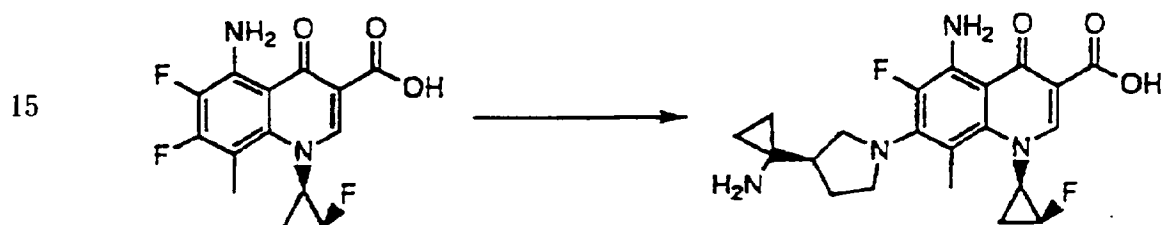
5 元素分析値 C₁₉H₁₉F₃N₄O₃•1/2H₂O として

計算値 C 54.68 H 4.83 N 13.42

実測値 C 54.39 H 4.74 N 13.22

実施例 27

10 5-アミノ-7-[(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ピロリ
ジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]
-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



20 (3R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-tert-ブトキシカル
ボニルアミノメチルシクロプロピル)ピロリジン649mg (1.8mmol)
をメタノール20mlに溶解し、5% (v/v) パラジウム炭素200mgを
加え、赤外ランプにて照射して反応容器を加温しながら、常圧にて2時間水素添
加した。反応終了後、5% (v/v) パラジウム炭素を濾去しメタノールを留去
した。残留物をジメチルスルホキシド20mlに溶解し、トリエチルアミン2m
25 l、5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロ
プロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボ
ン酸312mg (1mmol)を加え150℃にて18時間攪拌した。反応終了
後、ジメチルスルホキシドを留去し残留物にクロロホルム100mlを加え、1
0%クエン酸(100ml×1)、飽和食塩水(100ml×1)の順に洗浄し

た。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物に氷冷下、濃塩酸 10 ml を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をジクロロメタン洗浄 (20 ml × 1) した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とした後塩酸にて pH 7.4 に調整しクロロホルム抽出 (100 ml × 4) した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール：水 = 7 : 3 : 1 混合液の下層で展開後かきとったシリカゲルを同溶媒にて抽出した。得られた粗成績体をクロロホルム－イソプロピルエーテルより再結晶し 101.5 mg (24%) の標記化合物を得た。

融点：215 – 216 °C

[α]_D²⁵ = -406.96, (c=0.115, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液).

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ:

0.55(4H, s), 1.09-1.18(1H, m), 1.45-1.57(1H, m),

1.61-1.74(1H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.16-2.25(1H, m), 2.27(3H, s),

3.24-3.37(2H, m), 3.45-3.57(1H, m), 3.68-3.80(1H, m), 3.89-3.98(1H, m),

4.85-4.91 及び 5.02-5.07(1H, m), 8.26(1H, d, J=2.93Hz).

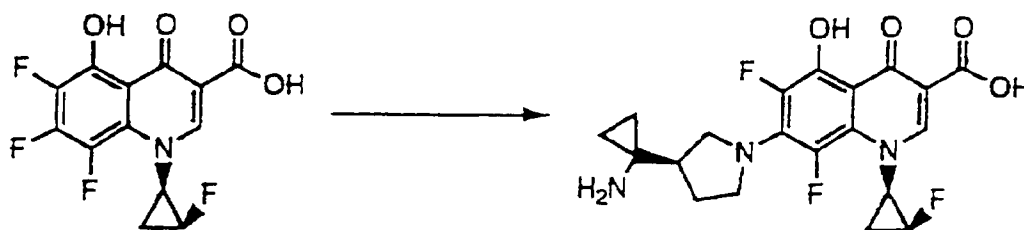
元素分析値 C₂₁H₂₄F₂N₄O₃ · 1/2H₂O として

計算値 C 59.01 H 5.89 N 13.39

実測値 C 59.35 H 5.85 N 12.83

実施例 28

7 – [(3R) – 3 – (1 – アミノシクロプロピル) – 1 – ピロリジニル] – 6
, 8 – ジフルオロ – 1 – [(1R, 2S) – 2 – フルオロシクロプロピル] – 1
, 4 – ジヒドロ – 5 – ヒドロキシ – 4 – オキソキノリン – 3 – カルボン酸



(R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1 - t e r t - ブトキシカル
 ボニルアミノメチルシクロプロピル) ピロリジン 360 mg (1.00 mmol)
) のメタノール (10 ml) 溶液に 5% (v/v) パラジウム炭素 125 mg を
 5 加え水素気流下、室温で 3.5 時間攪拌した。セライト濾過後、メタノールを留
 去した。残渣に 6, 7, 8 - トリフルオロ - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシ
 クロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - オキソキノリン - 3
 - カルボン酸 159 mg (0.50 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶
 液およびトリエチルアミン 1 ml を加え 1 時間加熱還流した。反応終了後、反応
 10 液に 10% クエン酸を加えクロロホルム (50 ml × 3) で抽出した。有機層を
 無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣に濃塩酸 5 ml を滴下し、
 室温下 1.5 時間攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12
 とした後塩酸にて pH 7.4 に調整し析出した結晶を濾取した。濾液をクロロホ
 ルム (100 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、
 溶媒を留去した。残渣と濾取した結晶を合わせてエタノール - アンモニア水より
 15 再結晶し 227 mg (82%) の標記化合物を得た。

融点: 199 - 201 °C

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ:

0.55(4H, s), 1.76-0.64(3H, m), 2.05-1.94(1H, m), 2.27-2.14(1H, m),
 3.58-3.38(3H, m), 3.76-3.65(1H, m), 3.87-3.76(1H, m), 5.07-4.81(1H, m),
 20 8.12(1H, s).

[α]_D²¹ = -159.33 (c=0.625, 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液)

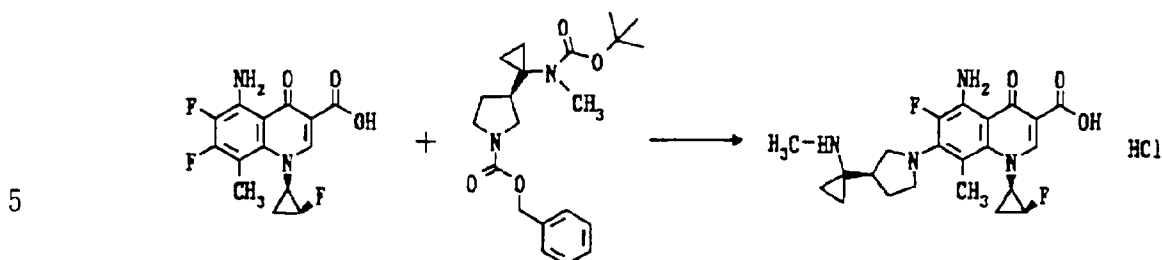
元素分析値 C₂₀H₂₀F₃N₃O₄ • 1/3 C₂H₅OH • 3/4 H₂O として

計算値 C 54.89 H 5.24 N 9.29

実測値 C 54.94 H 5.35 N 9.32

25 実施例 29

5 - アミノ - 6 - フルオロ - 1 - [2 - (S) - フルオロ - 1 - (R) - シクロ
 プロピル] - 8 - メチル - 7 - [3 - (R) - (1 - メチルアミノシクロプロピ
 ル) - 1 - ピロリジニル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カル
 ボン酸塩酸塩



1-ベンジルオキシカルボニル-3-(R)-[1-(N-第三級-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノシクロプロピル]ピロリジン 1.015 g (2.710 mmol) をエタノール 40 ml に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 (水分 55.6%) 1 g を加えた後、水素加圧下 (4.5 kg/cm²)、室温にて 3 時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (エタノール洗浄) により除去後、濾液を減圧濃縮した。得られた白色アモルファス状の残留物をジメチルスルホキシド 7.5 ml に溶解し、トリエチルアミン 3.8 ml、5-アミノ-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 351.1 mg (1.124 mmol) を加え、窒素雰囲気下、150℃の油浴中で 15 時間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム 100 ml に溶解後、10%クエン酸水溶液 (100 ml)、次いで飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物に濃塩酸 10 ml を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応水溶液をジクロロメタン (50 ml x 2) 洗浄後、水層を 1N 水酸化ナトリウム溶液にて pH 7.4 に調整し、クロロホルム (100 ml x 4) にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物を 2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル系で再結晶精製し、得られた結晶をエタノール 20 ml に溶解した。氷冷下で 1N 塩酸 2.0 ml を滴下し、5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えた。析出した結晶を濾取後、2-プロパノール-エタノール系にて再結晶精製し、得られた結晶を 80℃にて 37 時間減圧乾燥して 28

8. 3 mg (54.7%) の標記化合物を黄色粉末状晶として得た。

融点: 196.3 – 198.6 °C (分解)

$[\alpha]_D^{22.8} = -620.95^\circ$ (c = 0.422, H₂O)

¹H-NMR(400MHz, D₂O) δ :

- 5 8.51(d, J = 3.51Hz, 1H), 5.02 及び 4.91(m, 1H), 4.03-3.83(m, 2H),
 3.60-3.41(m, 2H), 3.39-3.21(m, 1H), 2.93-2.83(m, 1H),
 2.81(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.17-2.11(m, 1H), 1.83-1.61(m, 3H),
 1.59-1.39(m, 1H), 1.19-1.09(m, 1H), 0.64-0.59(m, 4H).

元素分析値 C₂₂H₂₆F₂N₄O₃ · HCl · 1.5 H₂O として

10 計算値 C 53.27 H 6.08 N 11.30

 実測値 C 53.19 H 6.11 N 11.21

参考例 J-1

ジメチル 4-(1, 1-ビスエトキシカルボニルエチル)-3, 5, 6-トリフルオロフタレート

- 15 80%水素化ナトリウム(8.0 g, 0.20 mol) をジメチルホルムアミド(300 ml) に懸濁し、ジメチル マロナート(34.84 g, 0.20 mol) を滴下した後10分間攪拌した。氷冷下、ジメチル テトラフルオロフタレート(53.23 g, 0.20 mol) を加えた後、室温にて24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(1000 ml) に溶解し、水洗(3 x 500 ml) した。
- 20 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、83.7 g の標記化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, D₂O) δ :

1.27(6H, t, J=7Hz), 1.85(3H, s), 3.91(3H, s), 3.97(3H, s),
 4.26(2H, q, J=7Hz), 4.27(2H, q, J=7Hz)

25 参考例 J-2

4-(1-カルボキシエチル)-3, 5, 6-トリフルオロフタル酸

ジメチル 4-(1, 1-ビスエトキシカルボニルエチル)-3, 5, 6-トリフルオロフタレート(12.9 g, 30.7 mmol)、塩酸(120 ml)、酢酸(120 ml) を混合し24時間加熱乾留した。反応液を減圧乾固し9.0

g の標記化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ :

1.45(3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 4.25-4.32(2H, m)

参考例 J-3

5 3-エチル-2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸

4-(1-カルボキシエチル)-3, 5, 6-トリフルオロフタル酸(14.9 g, 47.9 mmol)、ジメチルスルホキシド(100 ml)、トリエチルアミン(30 ml)を混合し、140℃で4日間加熱攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣に1規定塩酸(100 ml)を加えエーテル抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し9.27 gの標記化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.24(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.78(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.67-7.73(1H, m), 8.5-9.3(1H, br)

参考例 K-1

15 エチル 5-アミノ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート

エチル 1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート(1.72 g, 4.45 mmol)を、テトラヒドロフラン(40 ml)-エタノール(40 ml)の混合溶媒に溶解し、ラネーニッケル(1 ml)を加え、常温常熱にて1.5時間接触水素添加を行った。触媒を濾別後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。3%メタノール-クロロホルム溶出部より標記の化合物を1.33 g(84%)得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :

1.39(3H, t, $J=6.84\text{Hz}$), 1.40-1.60(2H, m), 3.76-3.82(1H, m),

3.86(3H, s), 4.38(2H, q, $J=6.84\text{Hz}$), 4.72-4.76(0.5H, m),

4.88-4.92(0.5H, m), 8.40(1H, s).

参考例 K-2

5-アミノ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

エチル 5-アミノ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート (1.33 g, 3.73 mmol) を、エタノール (10 ml) - メタノール (5 ml) 混合溶媒の懸濁液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加えた後、室温にて 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去し残査に氷冷下濃塩酸を加え酸性とした後、析出した結晶を水洗後エタノールで洗い濾取し、標記の化合物を 1.0 g (82%) 得た。

10 実施例 30

5-アミノ-7-(1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-6-フルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[(2S)-フルオロ-(1R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (335 mg, 1.02 mmol) のジメチルスルホキシド (8 ml) 溶液に、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン (Fr. 1) (350 mg, 1.77 mmol)、トリエチルアミン (2 ml) を加え 100°C にて 24 時間加熱した。溶媒を留去し残査にクロロホルム (20 ml) を加え濾過し不溶物を除き、濾液を 10% クエン酸 (10 ml × 2) で洗浄後硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。残査に濃塩酸 (5 ml) を加え室温で 5 分間攪拌後、反応液をクロロホルム (10 ml × 2) で洗浄した。20% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 7.3 としクロロホルム (30 ml × 3) で抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去して、粗製の標記の化合物を 240 mg (58%) 得た。エタノール-28% アンモニア水溶液から再結晶して標記の化合物を 120 mg 得た。

融点: 219-230°C (分解)

¹H-NMR (400 MHz, 0.1N-NaOD) δ:

0.62-0.65 (1H, m), 0.78-0.82 (1H, m), 1.21-1.52 (3H, m), 3.37 (3H, s),

3.42(1H, d, J=9.28Hz), 3.52(2H, brs), 3.63-3.69(1H, m),
 3.83-3.90(1H, m), 4.75-4.81(0.5H, m), 4.90-4.95(0.5H, m),
 8.26(1H, s).

実施例 3 1

5 5-アミノ-7-[(3R, 1'S)-3-(1-メチルアミノエチル)-1-
 ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロ
 ピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン
酸

(3R, 1'S)-3-[1-(N-メチル)-第三級ブトキシカルボニルア
 10 ミノエチル]ピロリジン (369mg)、5-アミノ-1-[(1R, 2S)-
 2-フルオロシクロプロピル]-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-
 メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (312mg)、ジメチルスルホ
 キシド (5ml)、トリエチルアミン (5ml) を混合し、窒素雰囲気下 120
 °C にて 3 日間攪拌した。溶媒を留去後、残留物に濃塩酸 5ml を加え 30 分間攪
 15 拌し、クロロホルムで洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にて pH 11 に
 調整した後、1 規定塩酸にて pH 7.40 に調整し、クロロホルム (500ml
 ×3) にて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を留去した。
 残留物をイソプロピルアルコールより再結晶して標記の化合物 125mg を得た
 。

20 元素分析値 $C_{21}H_{28}F_2N_4O_3 \cdot 1/4H_2O$ として

計算値 C 59.35 H 6.29 N 13.18

実測値 C 59.41 H 6.21 N 12.95

産業上の利用可能性

25 本発明の複素環式化合物は各種の菌に対して抗菌活性を有していることから、
 抗菌薬として有用である。

表 1

菌\化合物 (実施例番号)	1	2	3	8	9
E. コリ(coli), NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.006
S. フレクスネリ(flexneri), 2A 5503	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.006
Pr. ヴルガリス(vulgaris), 08601	0.013	≤ 0.003	≤ 0.003	0.025	0.013
Pr. ミラビリス(mirabilis), IFO-3849	0.025	0.013	0.013	0.05	0.10
Ser. マルセッセン(marcescens), 10100	0.05	0.025	0.025	0.10	0.10
Ps. アエリギノサ(aeruginosa), 32104	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10
Ps. アエリギノサ(aeruginosa), 32121	0.025	0.10	0.025	0.05	0.05
Ps. マルトフィリ7(maltophilia), 11D-1275	0.025	0.05	0.05	0.10	0.20
S. アウレウス(aureus), 209P	≤ 0.003	≤ 0.003	0.006	≤ 0.003	≤ 0.003
S. エピデルミジス(epidermidis), 56500	0.013	0.013	0.025	0.006	≤ 0.003
Str. ピオゲネス(pyogenes), G-36	0.05	0.013	0.05	≤ 0.003	≤ 0.003
Str. ファエカリス(faecalis), ATCC-19433	0.05	0.05	0.10	0.025	0.025
S. アウレウス(aureus), 870307	0.10	0.10	0.20	0.05	0.025

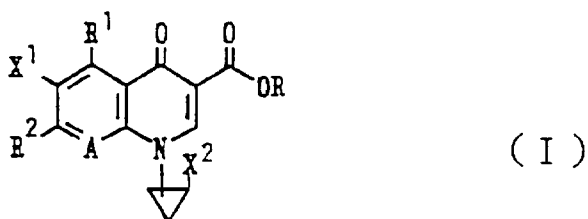
表 1 (つづき)

菌\化合物 (実施例番号)	1 0	1 6	2 3	2 8	オフロキサシン
E. コリ(coli), NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.025
S. フレクサネリ(flexneri), 2A 5503	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.05
Pr. ヴルガリス(vulgaris), 08601	0.006	≤ 0.003	0.013	0.006	0.025
Pr. ミラビリス(mirabilis), IFO-3849	0.006	0.013	0.025	0.013	0.10
Ser. マルセッセン(marcescens), 10100	0.025	0.05	0.05	0.025	0.10
Ps. フエリギノサ(aeruginosa), 32104	0.05	0.05	0.10	0.10	0.39
Ps. フエリギノサ(aeruginosa), 32121	0.025	0.05	0.025	0.025	0.20
Ps. マルトフィリヰ(maltophilia), IID-1275	0.006	0.05	0.10	0.006	0.39
S. フケウス(aureus), 209P	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.20
S. エピデルミジス(epidermidis), 56500	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.78
Str. ピオゲネス(pyogenes), G-36	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	1.56
Str. フエカリリス(faecalis), ATCC-19433	0.013	0.025	0.013	0.013	1.56
S. フケウス(aureus), 870307	0.006	0.025	0.006	0.006	> 6.25

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)

5



- 10 [式中、 X^1 はハロゲン原子または水素原子を表し、
 X^2 はハロゲン原子を表し、
 R^1 は水素原子、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表すが、このうち
 15 のアミノ基は置換基として、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 2 から 5 のアシル基を有していてもよい（ただし、置換基がアルキル基の場合はジアルキル置換となってもよく、この場合にアルキル基は同一でも異なってもよい。）
 R^2 は式 (I I)

20



- (式中、 R^3 および R^4 は各々独立に、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表し、
 25 n は 1 または 2 の整数を表す。)
 で表される基を表し、
 A は窒素原子または式 (I I I)



5

[X³ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、またはハロゲノメトキシ基を表すが、このうちのアミノ基は置換基として、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 2 から 5 のアシル基を有していてもよい（ただし、置換基がアルキル基の場合はジアルキル置換となってもよく、この場合にアルキル基は同一でも異なってもよい。）]

10

の部分構造を表し、

R は水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基または、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表す。]

15

で表される N₁ - (ハロゲノシクロプロピル) 置換ピリドンカルボン酸誘導体およびその塩。

20

2. 一般式 (I) 中、ハロゲノシクロプロピル基が 1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求の範囲第 1 項に記載の化合物およびその塩。

3. 一般式 (I) 中、R² が立体化学的に単一な置換基である請求の範囲第 2 項に記載の化合物およびその塩。

25

4. 一般式 (I) 中、ハロゲノシクロプロピル基が立体化学的に単一な置換基である請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3 項に記載の化合物およびその塩。

5. ハロゲノシクロプロピル基が (1R, 2S) - 2-ハロゲノシクロプロピル基である請求の範囲第 4 項に記載の化合物およびその塩。

6. X² がフッ素原子である請求の範囲第 5 項に記載の化合物およびその塩。

7. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)の化合物またはその塩を有効成分として含有する抗菌薬。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D401/04, 471/04, A61K31/435, 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D401/04, 471/04, A61K31/435, 31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 550016, A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY), July 7, 1993 (07. 07. 93), Claim (Family: none)	1 - 7
A	EP, 550025, A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY), July 7, 1993 (07. 07. 93), Claims, pages 34 to 35 (Family: none)	1 - 7
Y	JP, 64-56673, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), March 3, 1989 (03. 03. 89), Claim (Family: none)	1 - 7
A	JP, 57-72981, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), May 7, 1982 (07. 05. 82), Claim (Family: none)	1 - 7
Y	JP, 3-86875, A (Pfizer Inc.),	1 - 7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 15, 1996 (15. 04. 96)

Date of mailing of the international search report

April 23, 1996 (23. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00208

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	April 11, 1991 (11. 04. 91), Claim & WO, 91-02526, A & EP, 413455, A & CA, 2023217, A & KR, 9304844, B1 JP, 60-260577, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), December 23, 1985 (23. 12. 85), Claim & JP, 60-28978, A & EP, 132845, A & US, 4649144, A & KR, 9006750, B	1 - 7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D401/04, 471/04, A61K31/435, 31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D401/04, 471/04, A61K31/435, 31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 550016, A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 7. 7月. 1993 (07. 07. 93), 特許請求の範囲 (ファミリー無し)	1-7
A	EP, 550025, A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 7. 7月. 1993 (07. 07. 93), 特許請求の範囲, 第34-35頁等 (ファミリー無し)	1-7
Y	J P, 64-56673, A (大日本製薬株式会社) 3. 3月. 1989 (07. 05. 82), 特許請求の範囲等 (ファミリー無し)	1-7
A	J P, 57-72981, A (大日本製薬株式会社) 7. 5月. 1982 (07. 05. 82), 特許請求の範囲等 (ファミリー無し)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 04. 96

国際調査報告の発送日

23.04.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 3-86875, A (ファイザー・インコーポレーテッド) 11. 4月. 1991 (11. 04. 91), 特許請求の範囲等 & WO, 91-02526, A&EP, 413455, A&CA, 2023217, A &KR, 9304844, B1	1-7
A	J P, 60-260577, A (大日本製薬株式会社) 23. 12月. 1985 (23. 12. 85), 特許請求の範囲等 & J P, 60-28978, A & EP, 132845, A&US, 4649144, A&KR, 9006750, B	1-7